

Konstitution des Fulvoplumierins

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II

DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VON

VILMOS LASZLO BENCZE

VON BUDAPEST

BEGUTACHTET VON HERRN PROF. DR. HANS SCHMID

BRUNNER & BODMER ZÜRICH

1954



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Konstitution des Fulvoplumierins

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II

DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VON

VILMOS LASZLO BENCZE

VON BUDAPEST

BEGUTACHTET VON HERRN PROF. DR. HANS SCHMID

BRUNNER & BODMER ZÜRICH

1954

Meinem verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. Hans Schmid

unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit ausgeführt wurde, danke ich herzlich für seine wohlwollende Unterstützung und die wertvollen Anregungen, die er mir und meiner Arbeit stets bereitwilligst zuteil werden liess.



INHALTSVERZEICHNIS

Theoretischer Teil:

Einleitung	5
Chemische Untersuchung des Fulvoplumierins	6
Oxydationsversuche	6
Reduktionsversuche	7
A. Perhydrierung von Fulvoplumierin	
a) Dekahydrofulvoplumierin (II)	7
b) Dodekahydrodesoxyfulvoplumierin (VI)	9
B. Partielle Hydrierung von Fulvoplumierin	
a) Hexahydrofulvoplumierin (IX)	10
b) Isohexahydrofulvoplumierin (X)	12
c) Octahydrofulvoplumierin (XVI)	12
d) Tetrahydrofulvoplumierin (VIII)	13
Konstitution des Fulvoplumierins	14
Formeltabelle	16
Spektren und Titrationskurven	18

Experimenteller Teil:

Chemische Untersuchung des Fulvoplumierins	22
Synthetische Arbeiten	43
Biologische Versuche	46

THEORETISCHER TEIL

EINLEITUNG

Die Familie der Apocynaceae umfasst ca. 1000 Arten, die in den Tropen wachsen. Viele Arten von Apocynaceen werden für Kautschuk ausgebeutet. Manche enthalten ausserordentlich giftige Wirkstoffe; so werden aus Strophantus-Arten einige herzaktive Glykoside gewonnen. ¹⁾

Unter dem Namen Plumiera (auch Plumeria genannt) werden etwa 40 Arten zusammengefasst, von denen bisher nur wenige chemisch untersucht worden sind. Aus dem Alkoholextrakt der Wurzeln von Plumeria multiflora isolierten J.E. LITTLE und D.B. JOHNSTONE ²⁾ das pflanzliche Antibioticum Plumericin $C_{15}H_{14}O_6$, Smp. 212,5-213,5°, $[\alpha]_D^{25} = +204^\circ$ (Chloroform). Plumericin zeigt eine bakterio-statische Wirkung gegen gram-negative, gram-positive Bakterien und gegen gewisse Pilze. Interessant ist die Wachstumshemmende Wirkung des Plumericins gegen Mycobacterium tuberculosis 607 in vitro.

Durch Alkoholextraktion der Rinde von Plumiera acutifolia (auch Pl. acuminata genannt) wurde im Jahre 1894 das Glukosid Plumierid ³⁾ isoliert und identisch befunden mit dem Bitterstoff Agoniadin, das im Jahre 1870 aus Plumiera lancifolia gewonnen worden war. Plumierid $C_{15}H_{15}O_6 \cdot OC_6H_{11}O_5$ zeigt den Smp. 156-158° (kristallwasserhaltig), 224-225° (wasserfrei) und ein $[\alpha]_D^{25} = -111^\circ$ (Wasser).

Kürzlich konnte ich aus dem Aetherextrakt der Rinde von Plumiera acutifolia ein einheitliches, orange gefärbtes Pigment isolieren, das den Namen Fulvoplumierin erhielt.

Fulvoplumierin zeigt in vitro gegenüber verschiedene Mikroorganismen, wie gewisse Stämme von Mycobacterium tuberculosis und Brucella abortus deutlich wachstumshemmende Wirkung (siehe experimenteller Teil). ⁴⁾

1) T. Reichstein, Chimia 5, 93 (1951)

2) Arch. Biochem. 30, 445 (1951)

3) vgl. H. Schmid, H. Bickel und Th. M. Meijer, Helv. 35, 415 (1952),
F. Wessely, K. Geiger und F. Kallab, Monatshefte 83, 830 (1952)

4) A. Grumbach, H. Schmid und W. Bencze, Exper. 8, 224 (1952)

Im Folgenden wird auf die Chemie dieses neuen Pflanzenstoffes eingegangen. Auf Grund von chemischen Abbaureaktionen sowie von UV.- und IR.-Spektren liess sich für das Fulvoplumierin die Strukturformel I ableiten (siehe Formeltafel).

CHEMISCHE UNTERSUCHUNG DES FULVOPLUMIERINS ¹⁾

Fulvoplumierin (I) wurde, wie oben erwähnt, durch Aetherextraktion der Rinde von *Plumiera acutifolia* gewonnen. (Rohausbeute 0,25 %). Den reinen Stoff erhielt man durch wiederholtes Umlösen der Rohverbindung aus verschiedenen organischen Lösungsmitteln. Fulvoplumierin (I) Smp. 151-152° ist unlöslich in Wasser und Petroläther und mässig löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. In reinem Zustand ist es praktisch unbeschränkt haltbar, während sich unreine Präparate allmählich polymerisieren.

Fulvoplumierin zeigt mit Aceton und Natriumäthylat und mit Lithiumaluminiumhydrid in Aether intensiv rote, wenig beständige Farbreaktionen. Tollens-Reagens wird momentan stark reduziert. Fulvoplumierin und seine Hydrierungsprodukte erwiesen sich als optisch inaktiv.

Die Summenformel von Fulvoplumierin (I) beträgt $C_{14}H_{12}O_4$. Aus seiner Unlöslichkeit in verdünnter Lauge und auf Grund von Zerewitinoff-Bestimmungen und des IR.-Spektrums (Figur 1.) kann auf die Abwesenheit von Hydroxylgruppen geschlossen werden. Hingegen liess sich nach ZEISEL eine Methoxylgruppe nachweisen.

Versuche, die Natur der funktionellen Gruppen in Fulvoplumierin durch Umsetzung mit Säuren oder Basen, Carbonyl- und Acylierungsreagenzien zu bestimmen, führten wegen Verharzung des Fulvoplumierins nicht zum Ziel.

Oxydationsversuche

Bei der Salpetersäureoxydation von Fulvoplumierin entstand als einziges isolierbares Produkt Oxalsäure. Bernsteinsäure konnte nicht nachgewiesen werden. Oxydationsversuche mit Phtalmonopersäure führten zu keinen brauchbaren Ergebnissen. Die Oxydation nach KUHN-ROTH gab ein Mol leicht flüchtiger Säure. Die $CH_3(C)$ -Gruppe liegt im Rest $CH_3-CH=$ vor, denn bei der Ozonisierung von Fulvoplumierin (I) entstand Acetaldehyd (38 %; als p-Nitrophenylhydrazon iden-

1) H. Schmid und W. Bencze, Helv. 36, 205 (1953)

tifiziert). Bei sehr milder Aufarbeitung des Ozonids konnte ferner Glyoxal nachgewiesen werden (20 %; identifiziert als Glyoxim durch Analyse, Spektrum und Mischprobe). Dieser Befund weist auf die Gruppierung =CH-CH= in Fulvoplumierin (I) hin.

Reduktionsversuche

Versuche, Fulvoplumierin (I) nach CLEMMENSEN, oder mit Natriumamalgam in definierte Reduktionsprodukte zu überführen, schlugen fehl. Hingegen war es möglich Fulvoplumierin katalytisch zu hydrieren. Die weitere Untersuchung der Hydrierungsprodukte führte schliesslich dann zur Abklärung der Natur der funktionellen Gruppen und des Kohlenstoffgerüsts des Pflanzenstoffes.

A. Perhydrierung von Fulvoplumierin (I).

a) Dekahydrofulvoplumierin (II)

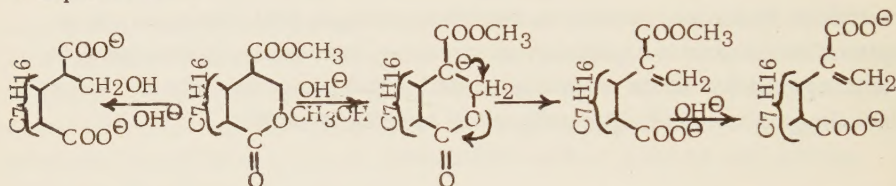
Bei der erschöpfenden Hydrierung von Fulvoplumierin in Eisessig mit PtO_2 (Adams Katalysator), oder in Alkohol mit 30 % Pd/Norit erhielt man neutrale und saure Hydrierungsprodukte im Verhältnis 1 : 2. Aus dem neutralen Produkt liess sich Dekahydrofulvoplumierin (II) $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$, Smp. 44° in 11-13 % Ausbeute (bezogen auf eingesetztes I) isolieren. Dekahydrofulvoplumierin (II) enthielt keine Hydroxyl- oder Carbonylgruppen, aber eine Methoxyl und eine C-Methylgruppe. Dekahydrofulvoplumierin (II) liess sich nicht weiter hydrieren. Beim Erwärmen mit 0,5-n wässriger Lauge wurden zwei Äquivalente Base verbraucht. Beim Ansäuern schied sich die methoxylfreie Monocarbonsäure (III) Smp. $87,5-88,5^\circ$ aus. Als man die Verseifung in wässrig-methanolischer Lösung ausführte, entstand neben der Monocarbonsäure III auch eine methoxylfreie Dicarbonsäure IV vom Smp. 144° .

Die Monocarbonsäure III $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (Smp. $87,5-88,5^\circ$, Aequ.-Gew. gef. 240, $\text{pK}_2=4,17$ in Methylcellosolv-Wasser 1 : 2,5) liess sich mit Diazomethan in Dekahydrofulvoplumierin (II) zurückverwandeln. In III und II, somit auch in Fulvoplumierin liegen daher ein Lactonring, in II und I eine Carbomethoxygruppe vor, die in der Monocarbonsäure III verseift ist.

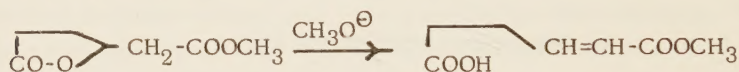
Die Dicarbonsäure IV $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (Smp. 144° , Aequ.-Gew. gef. 121, $\text{pK}_1=4,4$, $\text{pK}_2=7,15$ in Methylcellosolv-Wasser 3 : 4) nahm bei der katalytischen Hydrierung ein Mol Wasserstoff auf. Das Hydrierungsprodukt gab bei der Destilla-

tion im Hochvakuum ein öliges Anhydrid V $C_{13}H_{20}O_3$. Die Dicarbonsäure IV zeigt im UV. (Figur 3, Kurve 7) eine hohe Endabsorption bei $208 m\mu$, die für wenig substituierte α - β ungesättigte Säuren charakteristisch ist. Bei der Ozonisierung von IV nach DOEUVRE ¹⁾ erhielt man Formaldehyd (30 %); demgemäss enthält IV den Rest $HOOC-\overset{\cdot}{C}=CH_2$. Die Bildung von IV bei den angewandten Verseifungsbedingungen weist darauf hin, dass in II die Carbomethoxygruppe in β -Stellung zum Lacton-Sauerstoff steht.

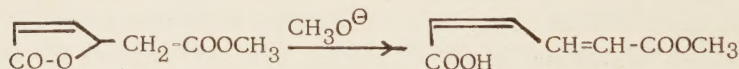
Der Mechanismus dieser eigenartigen Verseifung ist auf folgende Weise zu interpretieren:



Ganz analoge Beispiele sind in der Literatur beschrieben:



R.P. LINSTEAD und MITARBEITER, Soc. 1950, 2228,



U. EISNER, J.A. ELVIDGE und R.P. LINSTEAD, Soc. 1951, 1501.

Die Oeffnung des Lactonringes zur ungesättigten Säure ist offensichtlich nur möglich, solange die Carbomethoxygruppe noch nicht verseift ist. In Wasser-Methanol-Lösung erhält man daher ein Gemisch der Säuren III und IV. Beim Arbeiten in absoluter methanolischer Lösung entsteht, wie aus den oben angeführten Beispielen von LINSTEAD hervorgeht natürlich nur der ungesättigte Ester.

Die wenig aufgespaltene Doppelbande im IR. -Spektrum von Dekahydrofulvolplumierin (II) bei $5,73$ und $5,76 \mu$ (Figur 5) rührt von der $\nu(C=O)$ -Schwingung eines sechsgliedrigen Lactonringes und einer Carbomethoxygruppe her ²⁾.

Die öligen, neutralen Perhydroprodukte, vermutlich ein Gemisch von Stereoisomeren von II, lieferten bei der Verseifung in Wasser-Methanol

1) Doeuvre, Bl. 1936, 612; vgl. P.Karrer und J.Kebrle, Helv. 35, 862 (1952)

2) Fünfgliedrige Lactone absorbieren bei deutlich kürzeren Wellenlängen; vgl. H.Conroy, Am. Soc. 74, 419 (1952) Fussnote 26.

ebenfalls die Säuren III und IV.

b) Dodekahydrodesoxyfulvoplumierin

Das saure Hydrierungsprodukt von Fulvoplumierin erwies sich noch als teilweise ungesättigt und wurde nach Destillation im Hochvakuum nachhydriert. Man gewann so eine ölige Monocarbonsäure VI der Bruttoformel $\text{HOOC}(\text{C}_{11}\text{H}_{20})\text{COOCH}_3$, die im Gegensatz zu Dekahydrofulvoplumierin (II) zwei C-Methylgruppen enthielt. Die Säure VI stellt vermutlich ein Gemisch von Stereoisomeren dar und kann als Dodekahydrodesoxyfulvoplumierin bezeichnet werden.

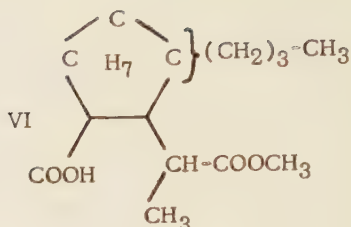
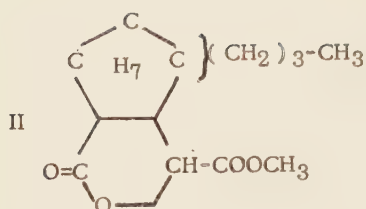
Die zweite C-Methylgruppe in der Säure VI kann nur durch reduktive Öffnung eines ungesättigten Lactonringes entstanden sein. Aus Untersuchungen, namentlich von W.A. JACOBS und A.B. SCOTT¹⁾ geht hervor, dass nur solche ungesättigte γ - oder δ -Lactone bei der katalytischen Hydrierung grössere Mengen Desoxysäuren geben, die eine Doppelbindung in $\beta\gamma$ - resp. $\gamma\delta$ -Stellung besitzen.

Die Desoxysäure VI gab bei der Verseifung neben Oelen zwei stereoisomere Dicarbonsäuren: VII A $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$, Smp. 170° , Aequ.-Gew. gef. 123; $\text{pK}_1 = 5,34$, $\text{pK}_2 = 7,4$ in Methylcellosolv-Wasser 3 : 4 und VII B $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$, Smp. $136,2-137,8^\circ$, Aequ.-Gew. gef. 125; $\text{pK}_1 = 5,24$, $\text{pK}_2 = 6,65$ in Methylcellosolve-Wasser 3 : 4.

Kaliumpermanganat-Oxydation eines rohen, sauren Hydrierungsproduktes, das teilweise noch ungesättigt war, führte zu Oxalsäure, γ -Ketocaprylsäure $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ und zur oben beschriebenen, gegenüber Oxydation beständigen, Lactoncarbonsäure III. Bei der Oxydation desselben Hydrierungsproduktes mit Chromsäure wurden als Abbauprodukte n-Valeriansäure, n-Buttersäure und Bernsteinsäure gewonnen. Die beiden ersteren Säuren wurden papierchromatographisch nachgewiesen.

Die aus den Versuchen mit den Perhydroderivaten des Fulvoplumierins erhaltenen Resultate zeigen, dass im Fulvoplumierin (I) und in seinen Hydrierungsprodukten ein sechsgliedriger Lactonring vorliegt, der in β -Stellung zum Lacton-Sauerstoff eine Carbomethoxygruppe trägt. Auf Grund der oxydativen Abbauprodukte kann für Dekahydrofulvoplumierin (II) und für Dodekahydrodesoxyfulvoplumierin (VI) folgende Partialformel aufgestellt werden.

- 1) J. Biol. Chem. 87, 601 (1930); Vgl. W. Cocker & St. Hornsby, Soc. 1947, 1157; P. Ruggli & A. Maeder, Helv. 26, 1476 (1943); U. Eisner, J. A. Elvidge & R. P. Linstead, Soc. 1951, 1501. Bezüglich des Mechanismus vgl. R. B. Woodward & W. E. Doering, Am. Soc. 67, 865 (1945).



B. Partielle Hydrierung von Fulvoplumierin

a) Hexahydrofulvoplumierin (IX)

Durch katalytische Hydrierung von Fulvoplumierin mit 0,2- 1-prozentigem Pd/Calciumcarbonat Katalysator in Essigester, wobei die Wasserstoffaufnahme nach etwa drei Mole zum Stillstand kam, entstand ein Gemisch von neutralen und sauren Hydrierungsprodukten. Aus dem neutralen Teil konnte man durch fraktionierte Kristallisation, sowie durch Chromatographie an Aluminiumoxyd (neutr.) folgende Stoffe abtrennen:

Hexahydrofulvoplumierin (IX)	Smp. 43°	(36 %)
Isohexahydrofulvoplumierin (X)	Smp. 74-74,5°	(3,5 %)
Octahydrofulvoplumierin (XVI)	Oel.	(8 %)
Tetrahydrofulvoplumierin (VIII)	Smp. 75-76°	(1,5 %)

Aus dem sauren Hydrierungsprodukt bildete sich bei der Verseifung neben viel Harzen eine Octahydrocarbonsäure XVII Smp. 92° (in 12 % Ausbeute).

Das Hexahydrofulvoplumierin (IX) Smp. 43,0-43,2° besitzt die Summenformel $C_{14}H_{18}O_4$, enthält eine Methoxy- und eine C-Methylgruppe. Tollens-Reagens wird langsam reduziert. Sein UV-Spektrum (Figur 3, Kurve 2) weist darauf hin, dass es sich bei IX um einen substituierten Cumalin-5-carbonsäuremethylester handelt. Bei der Hydrierung mit PtO_2 in Eisessig wurden 2,8 Mole Wasserstoff unter Bildung von Dekahydrofulvoplumierin (II) und Dodekahydrodesoxyfulvoplumierin (VI) im Verhältnis 1 : 7 aufgenommen.

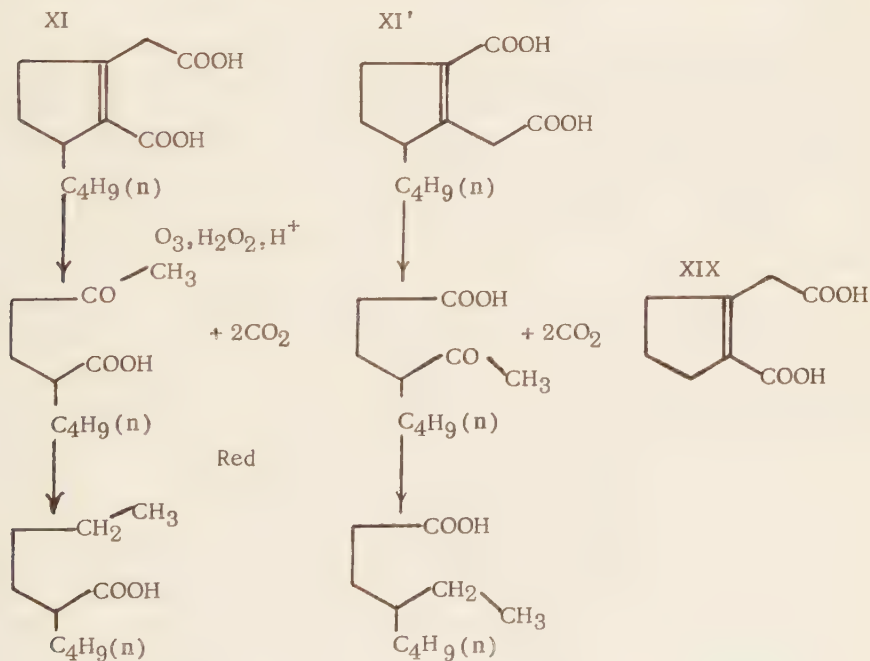
Versuche, den Ringsauerstoff im α -Pyronring des Hexahydrofulvoplumierins (IX) gegen Stickstoff auszutauschen, schlugen fehl¹⁾.

Bei der Ozonolyse von Hexahydrofulvoplumierin (IX) entstanden Ameisensäure (als Formanilid identifiziert) und eine Dicarbonsäure XV Smp. 39-40,5°, Aequ.-

1) H.v.Pechmann, A.264, 272 (1891); L.Ruzicka, Helv. 4, 504 (1921); J.A. Leben, B. 29, 1673 (1896)

Gew. gef. 99, $pK_1 = 4,16$, $pK_2 = 5,24$ in Methylcellosolve-Wasser 1 : 10, sowie auch Oxalsäure. Die Dicarbonsäure XV liess sich durch Mischprobe mit α -n-Butylglutarsäure identifizieren.

Die Verseifung von Hexahydrofulvoplumierin (IX) lieferte unter Verbrauch von drei Äquivalenten Base ein Mol Ameisensäure und 0,9 Mol einer Dicarbonsäure XI Smp. 160° . Die Dicarbonsäure XI $C_{12}H_{18}O_4$ (Smp. 160° , Äqu.-Gew. gef. 115; $pK_1 = 4,25$, $pK_2 = 7,00$ in Methylcellosolve-Wasser 3 : 4) enthält eine Doppelbindung, die (wie aus dem UV-Spektrum hervorgeht, siehe Figur 4 Kurve 1) in Conjugation zu einer Carboxylgruppe steht. Mit Essigsäureanhydrid erhitzt erhielt man aus der Dicarbonsäure XI ein acetyliertes Anhydrid XII $C_{14}H_{18}O_4$ Smp. $70,5-71^\circ$, Äqu.-Gew. gef. 255, $pK = 2,52$ in Methylcellosolv-Wasser 3 : 4, das eine intensiv violette Eisen(III)chlorid-Reaktion gab. Die CH_3CO -Gruppierung im Anhydrid XII konnte anhand eines Jodoform-Testes nachgewiesen werden¹⁾. Bei der Dicarbonsäure XI handelte es sich somit um eine substituierte Glutaconsäure, für die nur eine der beiden untenstehenden Formeln XI oder XI' in Frage kommen kann. Diese Auffassung wird durch die sehr ähnlichen Eigenschaften (Spektr.



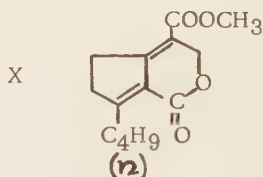
1) S.D.Nogare, T.O.Norris und J.Mitchell, Anal.chem. 23, 1173 (1951).

Titrationsskurven), Anhydridbildung (Spektren und Titrationsskurven der Anhydride) der Dicarbonsäure XI und der synthetisch dargestellten 2-Carboxy- Δ^1 -cyclopentenyl-essigsäure (XIX) gestützt.

Um einen Entscheid zwischen den beiden Formeln XI und XI' zu treffen, wurde die Abbauglutaconsäure ozonisiert und das entstandene Ozonid mit Wasserstoffperoxyd und verdünnter Schwefelsäure verkocht. Man erhielt eine ölige Ketocarbonsäure XIII $C_{10}H_{18}O_3$ (in der durch den Jodoform-Test die CH_3CO -Gruppierung nachgewiesen werden konnte) und 1,5 - 1,8 Molgewichte Kohlendioxyd (als Bariumcarbonat quantitativ bestimmt). Die Ketocarbonsäure XIII wurde schliesslich nach CLEMMENSEN reduziert, man erhielt so eine Monocarbonsäure XIV $C_{10}H_{20}O_2$ (Smp. des 2,4,6-Tribromanilides $204-205^\circ$, des β -Naphthylamids $136-137^\circ$). Die Mischproben mit den gleichen Derivaten der synthetisch dargestellten Di-n-butylelessigsäure gaben keine Depression. Das 2,4,6-Tribromanilid der γ -Aethylcaprylsäure schmolz bei $96,5-97^\circ$, somit wird die Formel XI' hin-fällig.

b) Isohexahydrofulvoplumierin (X)

Das Isohexahydrofulvoplumierin (X) $C_{14}H_{18}O_4$, Smp. $74-74,5^\circ$ reduziert Tollens-Reagens nur noch schwach. Sein UV-Spektrum (Figur 3, Kurve 4) spricht für das Vorliegen eines Sorbinsäureester-Chromophors. Bei der Ozonolyse entstand γ -Ketocaprylsäure. Dem Isohexahydrofulvoplumierin (X) kommt daher die folgende Formel zu:

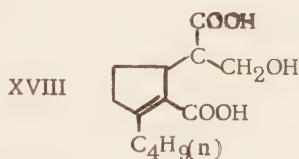
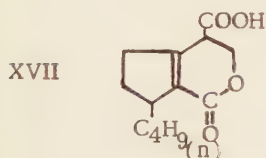


c) Octahydrofulvoplumierin (XVI)

Das ölige Octahydrofulvoplumierin (XVI) $C_{14}H_{20}O_4$ ist vermutlich in Bezug auf die Lage der Doppelbindung uneinheitlich. Bei der katalytischen Hydrierung mit PtO_2 in Eisessig wurde ein Mol Wasserstoff aufgenommen und es entstand neben Oelen Dekahydrofulvoplumierin (II) vom Smp. $42-43,5^\circ$. Die Verseifung führte zu einem wenig beständigen öligen Säuregemisch, aus dem sich durch

Kristallisation in geringer Ausbeute eine Octahydro-oxydicarbonsäure XVIII gewinnen liess. Auch diese Säure enthält das chromophore System $C=C-COOH$ (Siehe UV.-Spektrum: Figur 3, Kurve 5). Daher besitzt die Octahydrooxydicarbonsäure $C_{13}H_{20}O_5$, Smp. $132,5-133^{\circ}$; Aequ.-Gew. gef. 133, $pK_1 = 5,30$, $pK_2 = 6,52$ in Methylcellosolv-Wasser 3 : 4 vermutlich die Formel XVIII.

Die Octahydromonocarbonsäure XVII (siehe Seite 10) $C_{13}H_{18}O_4$, Smp. $91-92,5^{\circ}$; Aequ.-Gew. gef. 246; $pK = 3,52$ in Methylcellosolv-Wasser 1 : 5 zeigt ähnliche Absorption im UV-Spektrum (Figur 3, Kurve 6). Für diese Säure ist vielleicht die Formel XVII in Betracht zu ziehen.



d) Tetrahydrofulvoplumierin (VIII)

Tetrahydrofulvoplumierin (VIII) $C_{14}H_{16}O_4$, Smp. $75-76^{\circ}$ entstand als Nebenprodukt (1,5 %) bei der Darstellung von Hexahydrofulvoplumierin (IX). Man erhielt VIII in 45 prozentiger Ausbeute als man Fulvoplumierin mit LINDLAR-¹⁾ Katalysator (5 % Pd/Calciumcarbonat partiell mit Blei vergiftet) in Essigester hydrierte, wobei die Hydrierung nach Aufnahme von 2 Molen Wasserstoff zum Stillstand kam.

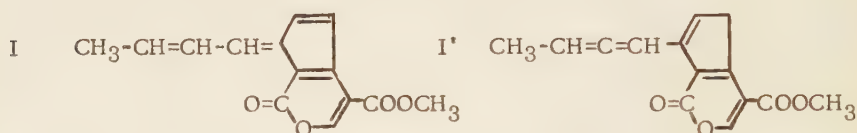
Tetrahydrofulvoplumierin liess sich katalytisch zu Hexahydrofulvoplumierin (IX) hydrieren. Aus dem UV-Spektrum (Figur 3, Kurve 1) geht hervor, dass in Tetrahydrofulvoplumierin eine zum Cumalinring in Conjugation angeordnete $C=C$ Doppelbindung vorliegt. Da man durch oxydativen Abbau (Ozonolyse und $KMnO_4$) aus Tetrahydrofulvoplumierin (VIII) n-Valeriansäure (als p-Toluidid identifiziert) erhielt, muss diese Doppelbindung im alicyclischen Fünfer-Ring liegen. Zur Lage dieser Doppelbindung sei noch bemerkt, dass sie bei der Hydrierung von Fulvoplumierin durch 1-4 Addition des Wasserstoffes entstanden ist. Fulvene werden in 1-4 Stellung reduziert. ²⁾

1) Helv. 35, 446 (1952)

2) J. Thiele und Mitarbeiter, A. 347, 275 und 249 (1906).

Konstitution des Fulvoplumierins

Aus der Struktur des Tetrahydrofulvoplumierins (VIII) folgt weiter, dass im Fulvoplumierin eine Cyclopenteno-cumalinsäureester-Gruppierung vorliegt. Nur eine solche Gruppierung, die auch im Hexahydrofulvoplumierin (IX), aber nicht im Isohexahydrofulvoplumierin (X), vorkommt, kann Anlass zur reichlichen Bildung der Desoxysäuren VI geben. Beim Ozonabbau vom Fulvoplumierin bildete sich, wie schon erwähnt, Acetaldehyd und Glyoxal, aber keine Bernsteinsäure. Die Anwesenheit einer Acetylenbindung im Fulvoplumierin ist daher auszuschliessen. Für Fulvoplumierin können daher nur die Formeln I und I' in Betracht gezogen werden:



Gegen die Allenstruktur lassen sich aber folgende schwerwiegende Einwände auführen:

- 1) Als natürliches Allen sollte Fulvoplumierin in optisch aktiver Form auftreten¹⁾. Dies ist aber nicht der Fall.
- 2) Allene zeigen im IR-Spektrum deutliche Absorption im Gebiet von 1900-2000 cm^{-1} ²⁾. In diesem Bereich zeigt Fulvoplumierin keine Absorption (Figur 1).
- 3) Auch die glatte Bildung von Glyoxal bei sehr milder Aufarbeitung des Ozonids von Fulvoplumierin ist mit I' nur schwer in Einklang zu bringen.
- 4) Für die Fulvenstruktur von Fulvoplumierin spricht schliesslich der Vergleich der UV-Spektren von Crotonyliden-inden, Fulvoplumierin und Cinnamyliden-inden. (Figur 2). Die drei Fulvene absorbieren natürlich ihren verschiedenen langen Chromophoren entsprechend bei verschiedenen Wellenlängen. Hervorstechend ist aber der gleiche Charakter aller drei Spektren. Alle drei besitzen zwei dreifach gegliederte Hauptbanden.

Fulvoplumierin ist demnach als 5'-Carbomethoxy-cumalino 3',4':1,2- ω -propenylfulven zu bezeichnen.

- 1) vgl. Mycomycin; W.D.Celmer & I.A.Solomons, Am.soc. 74, 1870 (1952).
- 2) J.H.Wotiz, Am.soc. 73, 694 (1951) und W.D.Celmer & I.A.Solomons, Am.soc. 74, 1870 (1952).

Fulvoplumierin stellt das erste in der Natur aufgefundene Fulven dar. Zweifellos werden in der Zukunft noch mehrere Vertreter dieser Körperklasse aufgefunden werden.

Anmerkung

Als synthetische Vergleichspräparate (Siehe auch Formeltabelle) wurden folgende Verbindungen nach neueren Methoden, als bisher in der Literatur beschrieben, dargestellt:

γ -Ketocaprylsäure,

α -n-Butylglutarsäure,

γ -Aethylcaprylsäure,

2-Carboxy- Δ^1 -cyclopentenyl-essigsäure und ihr Anhydrid,

Crotonyliden-inden.

Beschreibung der synthetischen Versuche siehe exp. Teil.

FORMEL-

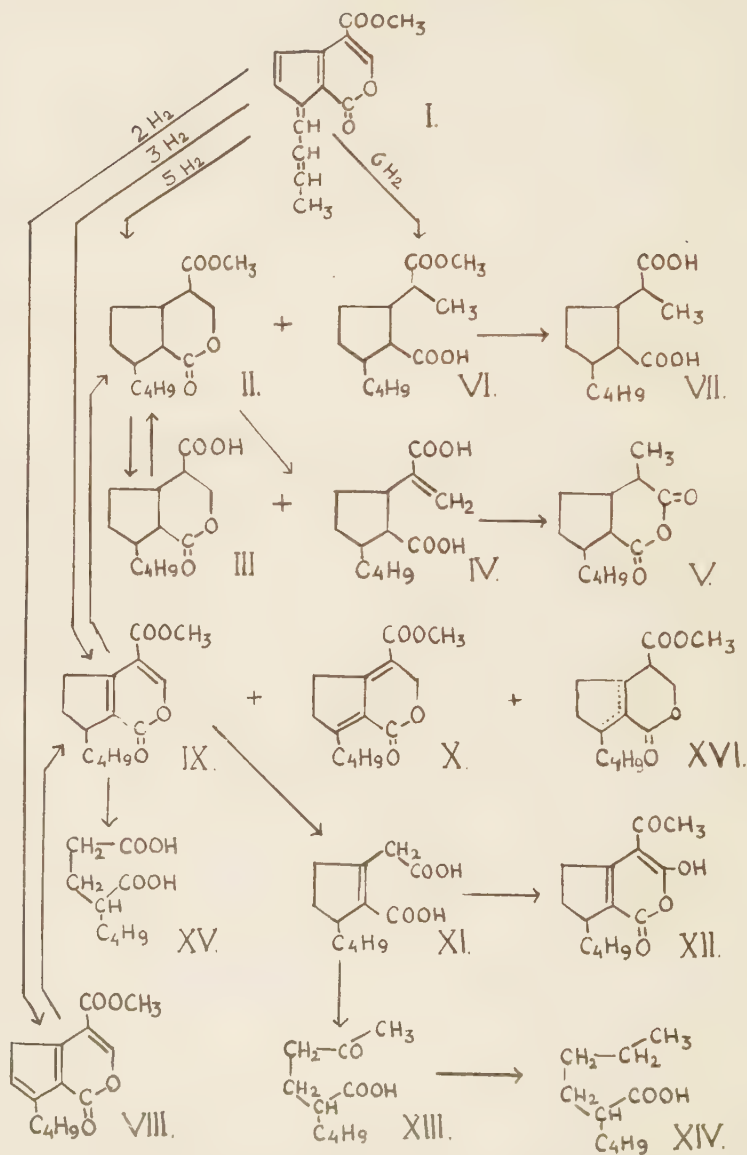
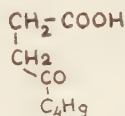


TABELLE *

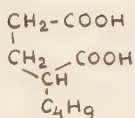
ABBAUPRODUKTE:

AUS VI (teilweise ungesättigt) und

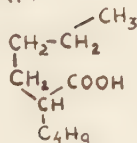
AUS X:



AUS IX:



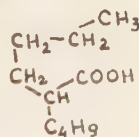
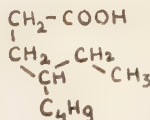
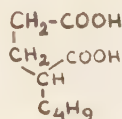
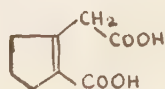
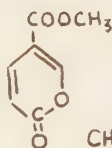
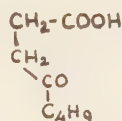
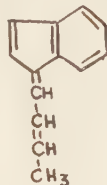
AUS XI:



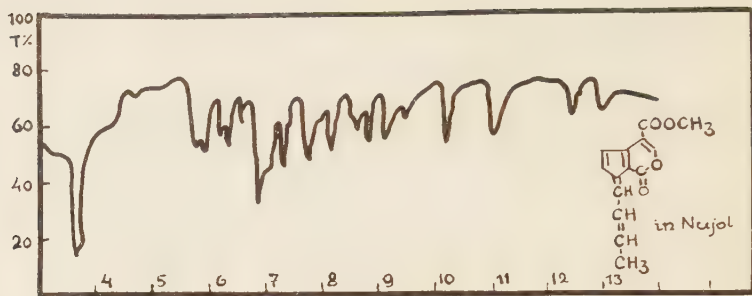
AUS VIII:



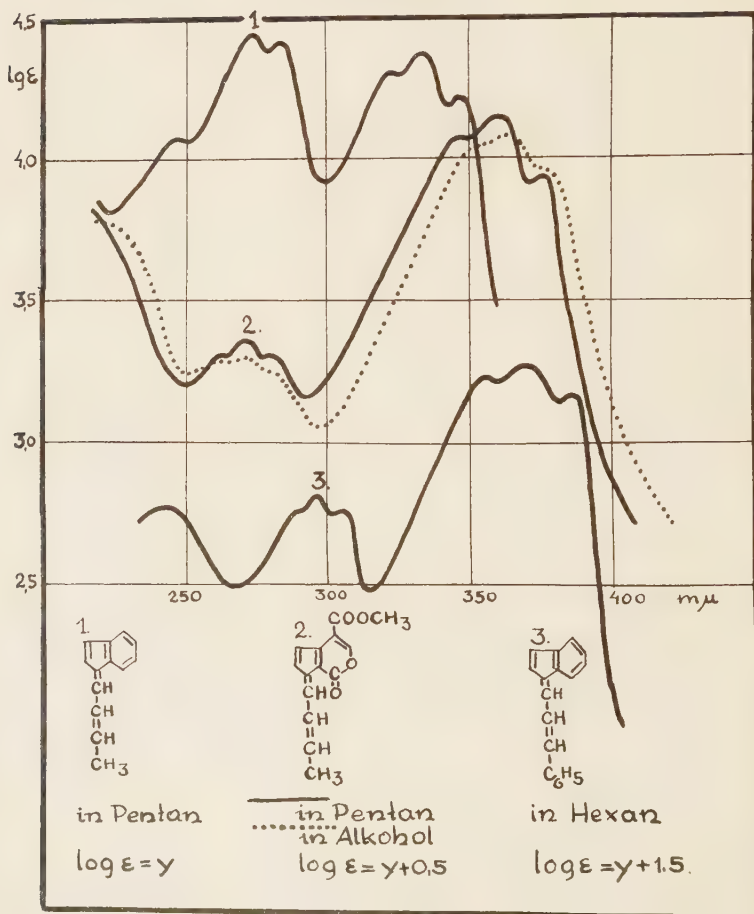
SYNTHETISCHE VERGLEICHSPRÄPARATE:



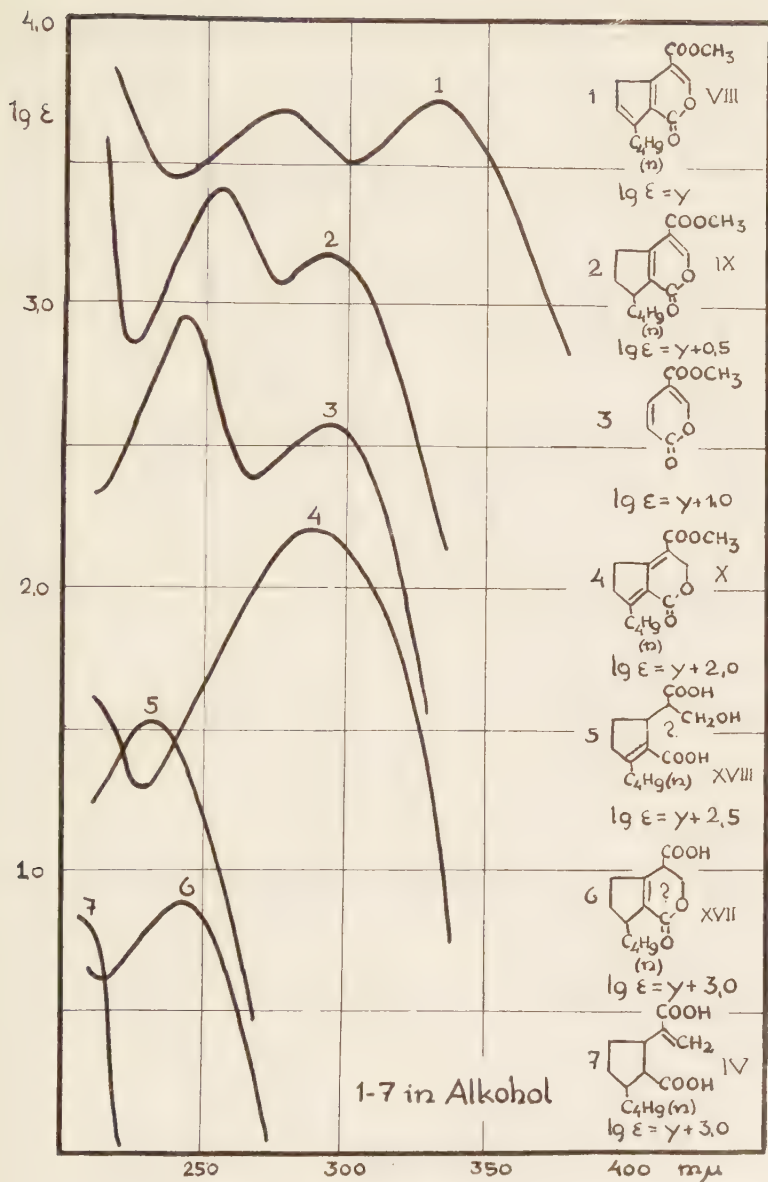
* $\text{C}_4\text{H}_9 = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$



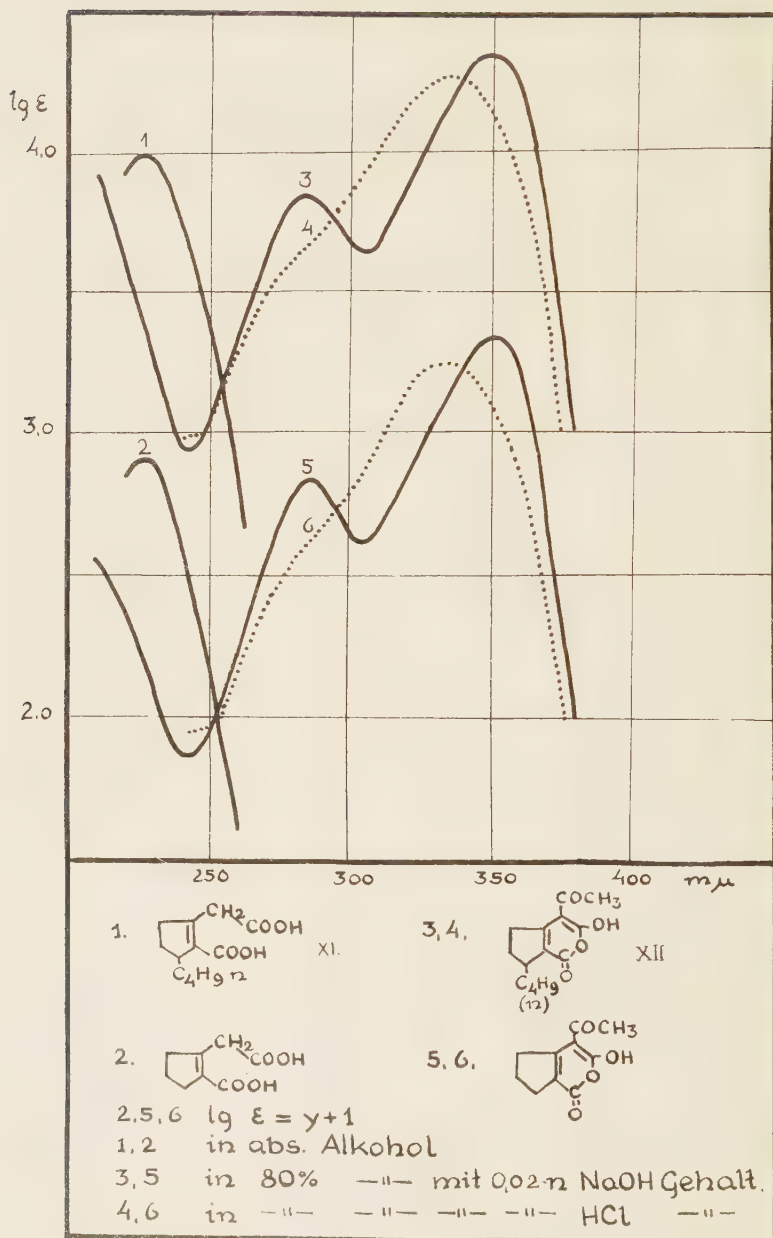
FIGUR 1.



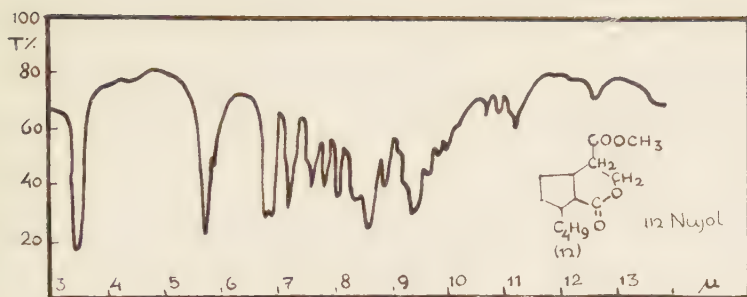
FIGUR 2.



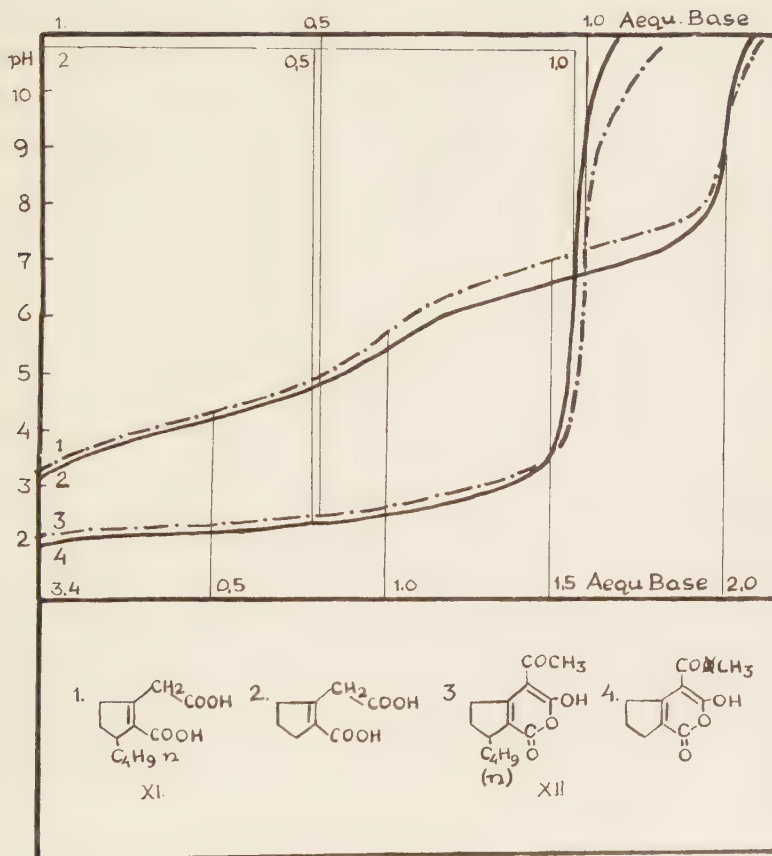
FIGUR 3.



FIGUR 4.



FIGUR 5.



FIGUR 6.

EXPERIMENTELLER TEIL ¹⁾

Isolierung von Fulvoplumierin: 1,75 kg trockene, fein zermahlene Rinde von *Plumiera acutifolia* (auch *Plumeria acuminata* genannt) wurden mit trockenem, peroxydfreiem Aether rasch extrahiert, wobei die Temperatur des Heizbades nicht über 70° steigen sollte. Nach 24 Std. war die Extraktion praktisch beendet. Ein grosser Teil des Fulvoplumierins hatte sich an der Wand und auf dem Boden des Kolbens als gelbbraune, kristalline Masse ausgeschieden. Der Aetherextrakt wurde nun bis auf 200 ml eingengt und 2-3 Std. in den Eisschrank gestellt. Anschliessend hat man mit 200 ml Leichtbenzin (Sdp. 35-45°) versetzt, kräftig umgeschwenkt, absetzen lassen und die überstehende, in reichlichen Mengen grüngelbe, gummiartige Substanzen enthaltende Lösung abgegossen. Der brockige, orangegelbe Rückstand wurde mit Hilfe von Leichtbenzin quantitativ in ein Becherglas übergeführt und fein zerstossen. Nun wurde wieder kräftig aufgerührt, kurz absetzen gelassen, wobei sich die schweren Fulvoplumierin-Kristalle auf den Boden des Gefässes setzten. Die überstehende, grüngelbe Flocken enthaltende Gummilösung hat man abkantiert. Dieser Prozess wurde so oft (fünf- bis sechsmal) wiederholt, bis die Leichtbenzin-Lösung nach dem Eindampfen nur noch sehr wenig klebrigen Rückstand hinterliess. Man erhielt in dieser Weise, im Durchschnitt mehrerer Versuche, 4,5 g rohes Fulvoplumierin. Eine Aufarbeitung der Leichtbenzin-Auszüge erwies sich als sehr zeitraubend und lieferte zudem nur noch sehr kleine Mengen von Fulvoplumierin. Eine Fortführung der Extraktion über 70 Std. lieferte nur einige Milligramm von Fulvoplumierin. Die mit Aether extrahierte Rinde hat man weiter auf das Glucosid Plumierid ²⁾ verarbeitet.

Zur Reinigung hat man das Rohprodukt durch kurzes Erwärmen in Chloroform gelöst und die trübe Lösung durch eine Schicht aus Hyflo-Supercel und Calciumcarbonat filtriert und mit Chloroform nachgewaschen. Das klare Filtrat wurde in partiellem Vakuum so weit eingengt, bis das ausgefallene Fulvoplumierin beim kurzen Aufkochen gerade noch in Lösung ging. Die warme und klare Chloroform-Lösung hat man tropfenweise mit Alkohol oder Methanol versetzt. Nach kurzer

1) Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt.

2) H. Schmid, H. Bickel & Th. M. Meijer, Helv. 35, 415 (1952).

Zeit begann sich die Verbindung in orange gefärbten Nadeln auszuschcheiden. Nach längerem Stehen im Eisschrank wurde abgesaugt. Das reine Fulvoplumierin schmolz nach weiteren Umkristallisationen aus Chloroform-Petroläther, Chloroform-Alkohol, Essigester und Alkohol bei 151-152° (Zers.). Die Verbindung liess sich in kleinen Mengen bei 120-130° (Badtemperatur) unter 0,001 mm Druck unzersetzt sublimieren. Zur Analyse gelangten sublimierte Präparate.

$C_{14}H_{12}O_4$	Ber. C 68,82	H 4,96	1 OCH ₃ 12,71	1 CH ₃ (C) 6,15 %
(244,10)	Gef. " 68,93	" 5,03	" 12,71	" 6,03 %
	68,48	4,97	12,80	

Die Verbindung enthielt weder Stickstoff noch nach ZEREWITINOFF nachweisbaren H. Sie erwies sich, ebenso wie ihre hydrierten Derivate, als optisch inaktiv. Fulvoplumierin ist in reinem Zustand bei 20° unbeschränkt haltbar (Smp. und Misch-Smp. eines zwei Jahre alten Analysenpräparates). Rohes Fulvoplumierin dagegen zersetzt sich innerhalb von mehreren Wochen zu einer wenig gefärbten, hochmolekularen Verbindung; Fulvoplumierin ist gut löslich in Chloroform, weniger in Pyridin und Aceton, löslich in heissem Essigester, Benzol und Alkohol; wenig löslich in diesen letzten Lösungsmitteln bei Zimmertemperatur, sowie auch in Aether, sehr schwer löslich in Petroläther und unlöslich in Wasser. Beim Umkristallisieren, besonders von unreinen Präparaten, soll nur möglichst kurz und nicht zu hoch erwärmt werden. Wir haben schon beobachtet, dass beim Reinigen von Fulvoplumierin ganze Ansätze aus unersichtlichen Gründen sich plötzlich verfärbten und innerhalb kurzer Zeit in ein harzartiges Produkt umwandeln. Bei einem Versuch, Fulvoplumierin an Aluminiumoxyd zu chromatographieren (Aktivität I und IV), wurde die Verbindung weitgehend zerstört, während sie Zinkcarbonat unverändert passierte.

Eigenschaften von Fulvoplumierin: Die Substanz reduziert ammoniakalische Silbernitratlösung langsam in der Kälte, rasch beim Erwärmen. Tollens-Reagens wird sofort und sehr stark reduziert ¹⁾. Der Legal-Test ²⁾ verlief negativ. Fulvoplumierin gab bei pH 8, 9 und 11 innerhalb 60 Min. keine Farbreaktion mit Dichlorphenolindophenol ³⁾ und Ferricyankalium ³⁾. Erst bei pH 13 wurden wenig charakteristische Farbänderungen beobachtet (oliv-grün mit dem ersteren, orange mit dem letzteren Reagens). Fulvoplumierin in Ace-

1) W.Cocker & St.Hornsby, Soc. 1947, 1157

2) W.D.Paist, E.R.Blout, F.C.Uhle & R.C.Elderfield, J. org. Chem. 6, 273 (1941)

3) A.Kuehl, R.P.Linstead & B.A.Orkin, Soc. 1950, 2213.

ton gab folgende Farbreaktionen: a) mit Natriumäthylat: intensiv blutrot → braunschwarz; b) mit 2-n. wäss. Lauge: braunrot; c) mit konz. Ammoniak: rotorange. Die ätherische Lösung des Pflanzenstoffes zeigte mit Lithiumaluminiumhydrid eine intensive weinrote Farbreaktion, die allmählich verblasste.

Fulvoplumierin liess sich aus seiner ätherischen Lösung mit Sodalösung, oder 2-n. Lauge nicht ausschütteln. 40-proz. Kalilauge färbte sich allmählich rot.

Fulvoplumierin löste sich anfänglich ohne Verfärbung in konz. Schwefelsäure. Nach 6-7 Min. färbte sich aber die Lösung braun. Man goss auf Eiswasser und löste das ausgeschiedene Produkt aus Chloroform-Methanol um. Auf Grund des Smp. und Misch-Smp. (148-149°) handelte es sich um unverändertes Ausgangsmaterial.

300 mg Fulvoplumierin wurden in 2 ml Chloroform gelöst und bei -10° unter Schütteln in 15 ml 1,5-proz. alkoholische Kalilauge gegeben. Es trat sofort intensiv rot-orange Färbung ein. Man liess über Nacht bei -15° stehen. Bei dieser Temperatur liess sich aus der Lösung nichts ausschütteln. Nun wurde bei -15° mit 1-n. Salzsäure auf pH 4 eingestellt und mit Aether-Chloroform-Gemisch ausgeschüttelt. Die Auszüge wurden wiederholt mit Wasser gewaschen, getrocknet und bei 20° im Vakuum eingedampft. Nach Umlösen aus Methanol und Chloroform-Methanol: braune Nadeln vom Smp. 148-150° (Zersetzung); Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial ohne Depression.

$C_{14}H_{12}O_4$ (244,10) Ber. 1 OCH₃ 12,71 % Gef. OCH₃ 12,99 %

Persäure Titration: 243 mg Fulvoplumierin, gelöst in 10 ml Chloroform, wurden mit 25 ml einer ätherischen Monoperphthalsäure-Lösung versetzt. Nach 23stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurden im Vergleich zu einer analog angesetzten Blindprobe 1,4-O-Atome, nach weiteren 92 Std. noch zusätzliche 0,1-0,2 O-Atome aufgenommen. Die Lösung verlor von ihrer intensiven gelben Farbe. Beim Versuch, das Oxydationsprodukt aufzuarbeiten, trat Zersetzung ein.

Diensynthese: 106 mg Fulvoplumierin, 5 mg Hydrochinon und 51,4 mg frisch sublimiertes Maleinsäureanhydrid in 10 ml Aether wurden 4 Std. zum Sieden erwärmt. Die Lösung wurde dann bis auf etwa 3 ml eingengt und mit Petroläther versetzt. Die ausgefallenen gelben Kristalle (Smp. 140-141°) erwiesen sich auf Grund der Mischprobe als unverändertes Ausgangsmaterial.

Versuche, aus Fulvoplumierin ein Oxim zu bereiten, oder es mit Girard-Reagens T umzusetzen, führten zu tiefgreifender Zersetzung des Produktes. Dasselbe wurde auch beobachtet, als man Fulvoplumierin nach CLEMMENSEN, oder mit Natriumamalgam in wässrigem Tetrahydrofuran unter Durchleiten von Kohlendioxyd reduzierte. Beim Versetzen von Fulvoplumierin mit ätherischer Diazome-

than-Lösung bei 0° trat stürmische Reaktion ein, wobei sich ein fast farbloses Harz ausschied. Bei einem Acetylierungsversuch mit Essigsäureanhydrid-Pyridin bei 40° trat ebenfalls Verharzung ein.

Salpetersäure-Oxydation: 211 mg Fulvoplumierin in 5 ml konz. Salpetersäure hat man bis zum Einsetzen der Reaktion auf dem Wasserbad erwärmt. Anschliessend liess man 1 Tag bei 20° stehen und dampfte 16 Std. auf dem Wasserbad ein. Der Rückstand wurde erneut mit 5 ml konz. Salpetersäure 8 Std. erwärmt und dann eingedampft. Nach viermaligem Eindampfen mit Wasser wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert. In der bis 170° (Luftbadtemperatur) übergehenden Fraktion (Oxalsäure) liess sich weder durch Papierchromatographie, noch durch den Resorcin-Schwefelsäure-Test Bernsteinsäure nachweisen.

Ozonisierung von Fulvoplumierin: a) 420 mg Substanz in 13 ml reinstem, alkoholfreiem Chloroform hat man bei -14° mit 4 l 1,5-proz. Ozon-Sauerstoffgemisch behandelt. Nach dem Eindampfen der Lösung bei 20° im Vakuum nahm man das farblose Ozonid in 4 ml Eisessig auf und versetzte unter Schütteln zuerst bei 0°, dann bei 20° mit Zinkstaub. Man fügte hierauf 25 ml Wasser zu, kühlte auf 0° ab, filtrierte und unterwarf das Filtrat einer Wasserdampfdestillation. Das Destillat lieferte mit wässriger p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid-Lösung 116 mg (38 %) Acetaldehyd-p-nitrophenylhydrazon; Smp. und Misch-Smp. nach Sublimieren bei 128°/0,03 mm (Luftbad) und Umlösen aus Alkohol-Wasser: 127-128°. Das verwendete Chloroform gab bei der Ozonisierung keinen flüchtigen Aldehyd.

Bei einem anderen Versuche wurde nach dem Verkochen des Ozonids und Abdestillieren des Aldehyds der Destillationsrückstand erschöpfend mit Aether extrahiert. Der eingedampfte Aetherextrakt gab bei der Hochvakuumdestillation nur Oxalsäure (Smp. und Misch-Smp.). Bernsteinsäure liess sich im Sublimat nicht nachweisen. Es hinterblieb ein beträchtlicher Rückstand.

b) 1) 422 mg Fulvoplumierin in 15 ml Chloroform wurden bei -15° mit 62 l 1,5-proz. Ozon-Sauerstoffgemisch ozonisiert. Die Chloroformlösung des Ozonids hat man während 12 Std. mit einer Lösung von 5 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 9 g Soda in 20 ml Wasser mittels eines Vibromischers bei 20° verrührt. Nach dem Abtrennen der Chloroformphase hat man sechsmal mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen hat man den Aether vorsichtig abgedampft und den krist. Rückstand bei 80-100°/0,1 mm (Luftbad) destilliert. Das mit Chloroform gewaschene Sublimat wog 31,6 mg (20 %). Zur Reinigung wurde das Glyoxim noch-

1) Vgl. J.P. Wibaut & J. van Dijk, R. 65, 413 (1946)

mals sublimiert und aus Aether-Chloroform umkristallisiert. Smp. und Misch-Smp. 171-173° (geschlossenes Röhrchen). Die mit Ammoniak neutralisierte wässrige Lösung des Abbauproduktes gab, wie authentisches Glyoxim, mit Silbernitrat ein weisses Silbersalz. Die UV-Spektren des Abbauproduktes und von Glyoxim waren identisch. Abbauprodukt: $\lambda_{\max} = 329 \text{ m}\mu$, $\lg \epsilon = 4,222$ (Wasser); Glyoxim: $\lambda_{\max} = 329 \text{ m}\mu$, $\lg \epsilon = 4,227$ (Wasser).

$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_2$ (88,03) Ber. N 31,81 % Gef. N 31,84 %

Hydrierungen von Fulvoplumierin: Mikrohydrierungen: 31,5 mg Substanz in 5 ml Eisessig nahmen mit 30 mg vorhydriertem Platinoxid bei 24,2° unter 709 mm Wasserstoffdruck innerhalb 32 Min. 5,47 Mol. Wasserstoff auf (Endwert). Nach der Aufnahme von 3,6 Mol. H_2 wurde die Lösung farblos.

27,81 mg Substanz in 5 ml Eisessig, 30 mg 30-proz. Pd-Norit, 25,7°, 709 mm: innerhalb 32 Min. 5,28 Mol. H_2 aufgenommen (Endwert); Entfärbung nach Absorption von 2,5 Mol. Wasserstoff.

27,27 mg Substanz in 5 ml Feinsprit, 29 mg 30-proz. Pd-Norit, 24,6°, 664 mm: innerhalb 25 Min. 4,95 Mol. H_2 aufgenommen (Endwert); Entfärbung nach Aufnahme von 2,5 Mol.

23,41 mg Substanz in 5 ml Feinsprit, 5,5 mg 3-proz. Pd-Bariumsulfat, 25,8°, 660 mm: innerhalb 30 Min. 4,80 Mol. H_2 aufgenommen (Endwert); Entfärbung nach Absorption von 2,56 Mol.

24,08 mg Substanz in 5 ml Essigester, 8 mg 0,7-proz. Pd-Calciumcarbonat, 23,2°, 631 mm: innerhalb 35 Min. 3,07 Mol. H_2 aufgenommen; Entfärbung nach Aufnahme von 2,4 Mol. Wasserstoff.

Präparative Hydrierung: 1,0 g frisch umgelöstes Fulvoplumierin wurde in 55 ml Eisessig mit 158 mg Platinoxid hydriert. Nach 3 Std. kam die Hydrierung nach der Aufnahme von 600 ml Wasserstoff (22°, 727 mm, 5,65 Mol.) zum Stehen. Man filtrierte vom Katalysator ab und dampfte das farblose Filtrat im Vakuum ein (H1). Das Produkt ist optisch inaktiv.

In einem anderen Versuch hat man das Hydrierungsprodukt im Hochvakuum destilliert (Sdp. 129°/0,04 mm). 181,7 mg des Destillates wurden mit 4,118 ml 0,5-n. Kalilauge 11 Std. unter Kohlensäureausschluss erhitzt und verbrauchten dann (Phenolphthalein!) 2,907 ml 0,5-n. KOH. Berechnet für Verseifung einer Carbomethoxygruppe und Oeffnung eines Lactonringes: 2,860 ml 0,5-n. KOH.

Das Hydrierungsprodukt H1 haben wir in Aether gelöst und erschöpfend, zuerst mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dann mit einem Gemisch von gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und Soda-Lösung 1 : 1 und schliesslich mit gesättigter Sodalösung und 1-proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Die Auszüge hat

man jeweils sofort angesäuert. Anschliessend wurde die Aetherlösung neutral gewaschen und nach dem Trocknen eingedampft.

Die Natriumhydrogencarbonat-Auszüge enthielten nur sehr wenig Substanz.

Die Natriumhydrogencarbonat-Soda-Auszüge enthielten 252 mg Oel, das zur Analyse bei 140°/0,01 mm (Luftbad) zweimal destilliert wurde (192 mg).

$n_D^{45} = 1,4742$.

$C_{14}H_{24}O_4$ (256,19) Ber. C 65,58 H 9,44 % Gef. C 65,63 H 8,95 %

Die Aetherlösung hinterliess 316 mg Neutralprodukt, das bei 130°/0,05 mm (Luftbad) als farbloses Oel destillierte (305 mg). $n_D^{45} = 1,4719$.

Bei der energischen katalytischen Hydrierung von Fulvoplumierin entstanden demnach 34 % Neutralprodukte und 66 % Säuren. Zum selben Resultat führte auch die Titration des Rohproduktes Hl.

Aufarbeitung des Neutralteiles: krist. Dekahydro-fulvoplumierin. Durch wiederholte Kristallisation des Neutralteiles aus Aether-Pentan gewann man 114 mg (11 % bezogen auf eingesetztes Fulvoplumierin) Dekahydro-fulvoplumierin vom Smp. 43,7-44,2° neben 190 mg Neutralölen (NOe).

Zur Analyse wurden die farblosen Nadelchen im Hochvakuum destilliert.

$C_{14}H_{22}O_4$	Ber. C 66,09	H 8,72	1 OCH ₃ 12,20	1 (C)-CH ₃ 5,9
(254,17)	Gef. " 66,12	" 8,75	" 11,92	" 6,0
	" " 66,13	" 8,68 %		

Ber. H aktiv 0,0 %

Gef. " " 0,02 %

Mol.-Gew. (Rast) Gef. 230

Der Stoff reduzierte in Pyridinlösung Tollen's-Reagens nicht und liess sich weder acylieren noch in Eisessig mit Platinoxid hydrieren. Auch mit Carbonylreagentien trat keine Reaktion ein. Stets wurde unverändertes Ausgangsmaterial isoliert (Mischprobe). In konz. alkoholischer Lösung ($c = 2,5 \cdot 10^{-3}$ und $1,6 \cdot 10^{-1}$) konnte im UV. nur Endabsorption beobachtet werden. Carbonyl-Hydroxyl- oder C=C-Gruppen liegen demnach nicht vor. Krist. Dekahydro-fulvoplumierin hat man auch auf folgendem, zum erstenmal Kristalle liefernden Weg, erhalten: 3,09 g Fulvoplumierin in 120 ml Alkohol aufgeschwemmt, hat man mit 324 mg 30-proz. Pd-Norit-Katalysator hydriert. In einer Std. (16°, 685 mm H₂-Druck) wurden 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen; die Lösung war dann farblos. In weiteren 14 Std. wurden noch 1,3 Mol. Wasserstoff und nach der Zugabe von 100 mg frischen Katalysators nochmals 0,5 Mol. aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde bei 130°/0,01 mm (Luftbad) destilliert. Ausbeute 2,98 g (93 %).

Gef. OCH_3 12,45, aktiv H 0,21-0,33 %. Das Destillat wurde nun an neutralem Aluminiumoxyd ($14,7 \times 1,7$ cm, bei 108° getrocknet) chromatographiert. Hexan- und Benzol-Hexan-Gemische eluierten nur Spuren Substanz. Die ersten 30 ml Benzol-Aether-9:1-Eluat enthielten 442 mg (14 %) Oel, das nach der Hochvakuumdestillation kristallisierte (Smp. $38-42^\circ$). Die späteren Eluate sowie die Eluate mit reinem Aether enthielten nur ölige Neutralprodukte. Die Säuren wurden mit schwach essigsauerm Methanol-Aether (1 : 4)-Gemisch aus der Säule isoliert. Insgesamt erhielt man 80 % der eingesetzten Substanz zurück.

Verseifung des krist. Dekahydrofulvoplumierins: a) 143,72 mg Substanz wurden mit 3,412 ml 0,5-n. wäss. Kalilauge unter Kohlensäureabschluss 14 Std. auf 80° erwärmt. Anschliessend wurde mit 0,1-n. Salzsäure zurücktitriert (Phenolphthalein?). Verbrauch: 2,308 ml 0,5-n. KOH; berechnet für Aufspaltung eines Lactonringes und Verseifung einer Carbomethoxygruppe: 2,261 ml 0,5-n. Nach dem Ansäuern auf pH 4 und längerem Stehen wurde die ausgeschiedene Säure abgesaugt und mehrmals aus Aether-Pentan und Benzol-Pentan umgelöst. Smp. der farblosen Kristalle $87,5-88,5^\circ$; Misch-Smp. mit Lactoncarbonsäure HA III ebenso.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (240,16) Ber. C 64,95 H 8,40 % Gef. C 64,95 H 8,50 %

b) 889 mg Substanz wurden 60 Std. mit n. methanolischer Kalilauge bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschliessend hat man mit Wasser verdünnt, vom Methanol im Vakuum befreit und angesäuert. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene, schmierige Säuregemisch wurde einer systematischen, fraktionierenden Kristallisation aus Aether-Pentan und Aceton-Wasser unterworfen. Die schwerer lösliche Säure, Dicarbonsäure HB IV, schmolz nach öfterem Umlösen aus Aether konstant bei $143,5-144,5^\circ$ (Rhomboide). Die leichter lösliche Säure erhielt man nach etwa 20 Kristallisationen in Form von fächerartigen Prismen, oder Nadeln vom Smp. $87,5-88,5^\circ$, Lactoncarbonsäure HA III.

Bei einem anderen Versuch entstanden aus 71 mg krist. Dekahydro-fulvoplumierin bei der Verseifung 97 % Säuren, deren Aufarbeitung 11 mg (16 %) Dicarbonsäure HB und 16 mg (24 %) Lactoncarbonsäure HA neben 36 mg schmierigen Säuren lieferte.

Eine Trennung von HA und HB kann auch durch fraktioniertes Ausschütteln des in Aether gelösten Gemisches mit Natriumhydrogencarbonat erreicht werden. HB wird zuerst extrahiert.

Verseifung des öligen Dekahydro-fulvoplumierins NOe: Auch aus diesen Oelen, die bei der Nachhydrierung meistens noch etwas Wasserstoff aufnahmen, erhielt man nach der Verseifung in 2-n. Natronlauge und Metha-

nol 1 : 1 neben öligen Produkten die beiden Säuren HA und HB (Smp. und Misch-Smp.)

Lactoncarbonsäure HA III, Smp. 87,5-88,5°

$C_{13}H_{20}O_4$ (240,16) Ber. C 64,95 H 8,40 % Gef. C 64,94 H 8,32 %
(aus b)

kein Methoxyl.

20,172 mg Substanz verbr. 0,851 ml 0,1-n. NaOH: Aequ.-Gew. 238; $pK = 4,0_2$
($c = 3,5 \cdot 10^{-3}$; Methylcellosolve-Wasser 1 : 5). 1,008 mg Substanz verbr. 0,0412
ml 0,1-n. NaOH: Aequ.-Gew. 243; $pK = 4,1_7$ ($c = 6 \cdot 10^{-3}$; Methylcellosolve-
Wasser 1 : 2,5).

Mit ätherischer Diazomethanlösung bildete sich quantitativ Dekahydro-fulvo-
plumierin vom Smp. und Misch-Smp. 44-44,5° zurück.

Dicarbonsäure HB IV, Smp. 143,5-144,5°.

$C_{13}H_{20}O_4$ (240,16) Ber. C 64,95 H 8,40 % Gef. C 64,76; 65,22
H 8,40; 8,52 %

1,891 mg Substanz verbr. 0,1562 ml 0,1-n. NaOH: Aequ.-Gew. 121; $pK_1 = 4,4$,
 $pK_2 = 7,1_5$ ($c = 1,1 \cdot 10^{-2}$, Methylcellosolve-Wasser 3 : 4). Absorptionsspek-
trum siehe bei theoretischem Teil.

Zum Nachweis einer $>C = CH_2$ -Gruppe nach J. DOEUVRE ¹⁾ wurden 3,8 mg;
26,2 mg Dicarbonsäure HB IV nach der Vorschrift von P. KARRER & J. KEBRLE ²⁾
5 Min. ozonisiert. Gef. CH_2O : 0,147 mg (31 %); 0,90 mg (28 %). 13,6 mg
Dihydro-dicarbonsäure-HB-Anhydrid gaben in 5 Min. 0,12 mg (7 %) Formaldehyd,
ein analog angesetztter Blindversuch 0,02 mg Formaldehyd. In der Dicarbonsäure
HB IV liegt somit eine $>C = CH_2$ -Gruppierung vor.

Dihydro-dicarbonsäure-HB-Anhydrid (V): 75,0 mg Dicarbon-
säure HB IV in 5 ml Eisessig nahmen mit 92 mg vorhydriertem Platinoxid bei 20°
unter 715 mm Druck in 25 Min. 7,85 ml (0,98 Mol.) H_2 auf. Nach der üblichen
Aufarbeitung fiel die hydrierte Säure als Oel an, das bisher noch nicht zur Kristal-
lisation gebracht werden konnte. Durch zweimalige Destillation bei 160°/0,01 mm
(Luftbad) erhielt man 68 mg öliges Anhydrid (V).

$C_{13}H_{20}O_3$ (224,29) Ber. C 69,61 H 8,99 % Gef. 69,33 H 9,07 %

Aufarbeitung der bei der Hydrierung von Fulvoplumierin
entstandenen sauren Produkte VI: Wie aus den Analysen hervorging,
vgl. Seite 27, waren die sauren Anteile z.T. noch ungesättigt. Sie wurden des-

1) Bl. 1936, 613; vgl. Y.R.Naves, Helv. 32, 1151 (1949)

2) Helv. 35, 862 (1952)

halb vereinigt und in 6 ml Eisessig mit 207 mg Platinoxid nachhydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 0,75 Mol. Nach der üblichen Aufarbeitung hat man bei 130°/0,01 mm (Luftbad) destilliert. Farbloses Öl (HC) VI.

$C_{14}H_{24}O_4$	Ber. C 65,58	H 9,44	1 OCH_3 12,11	2 $CH_3(C)$ 11,71 %
(256,19)	Gef. C 65,34	H 9,48	" 12,05	" 10,80 %

24,73 mg Subst. verbrauchten 0,995 ml 0,1-n. NaOH: Aequ.-Gew. 249. Es handelt sich um ein Gemisch von Stereoisomeren.

Verseifung der Säuren HC VI: 402 mg Säuren HC VI hat man mit 3 ml 2-n. Natronlauge und 2 ml Methanol 8 Std. auf etwa 60-80° erwärmt. Nach dem Stehen über Nacht wurde angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung verblieben 374 mg ölige Dicarbonsäuren. Durch Umlösen aus Äther-Pentan erhielt man als Spitzenfraktion 154 mg Kristallisat vom Smp. 153-166°. Die Mutterlauge lieferte aus Äther-Pentan 85 mg Kristalle vom Smp. 115-128°. Durch wiederholtes Umlösen der Spitzenfraktion aus Benzol und Aceton-Wasser fiel schliesslich die Dicarbonsäure HD VIIA vom Smp. 169-170° an (72 mg).

$C_{13}H_{22}O_4$ (242,17)	Ber. C 64,42	H 9,16 %	Gef. C 64,24	H 8,95 %
----------------------------	--------------	----------	--------------	----------

1,456 mg Subst. verbr. 0,1185 ml 0,1-n. NaOH: Aequ.-Gew. 123; $pK_1 = 5,34$, $pK_2 = 7,4$ ($c = 9 \cdot 10^{-3}$, Methylcellosolve-Wasser 3 : 4).

Die Mutterlauge gab nach wiederholtem, fraktioniertem Umlösen aus Äther-Pentan eine isomere Dicarbonsäure HE VII B vom Smp. 136,2-137,8° (28 mg)

$C_{13}H_{22}O_4$ (242,17)	Ber. C 64,42	H 9,16 %	Gef. C 64,39 %	H 8,98 %
			63,87	9,04 %

1,874 mg Substanz verbr. 0,1500 ml 0,1-n. NaOH: Aequ.-Gew. 125; $pK_1 = 5,24$, $pK_2 = 6,65$ ($c = 1 \cdot 10^{-2}$, Methylcellosolve-Wasser 3 : 4).

Tetrahydrofulvoplumierin VIII.

Mikrohydrierung: 43,87 (23,15) mg Fulvoplumierin in 5 (5) ml Essigester nahmen mit 52 (45) mg vorhydriertem, mit Blei vergiftetem 5-proz. Pd-Calziumcarbonat-Katalysator nach H. LINDLAR ¹⁾ bei 20,4° (16,1°) und 670 (664) mm Wasserstoffdruck innerhalb 70 (40) Minuten 8,9 ml = 1,84 Mole (5,65 ml = 2,19 Mole) Wasserstoff auf (Endwerte).

Präparativer Ansatz: 1,006 g reines Fulvoplumierin in 20 ml Essigester wurden mit 380 mg Lindlar-Katalysator bei 19° und 650 mm Wasserstoffdruck hydriert. Nach 2 Std. kam die Hydrierung nach der Aufnahme von 230 ml (2,0 Mole) Wasserstoff zum Stillstand. Vom Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat einge-

1) Helv. 35, 446 (1952)

dampft und der Rückstand in zwei Portionen bei 110–160° (Luftbad) und 0,05 mm destilliert. Die durch nochmalige Destillation zwischen 120–130° (Luftbad) und 0,05 mm übergehende Fraktion erstarrte (802 mg). Umlösen aus Alkohol gab 410 mg Kristalle; aus der Mutterlauge konnten noch 57 mg Kristalle gewonnen werden. Ausbeute 467 mg (45,6%). Smp. der gelben Nadelchen nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol 75–76°. Tollens-Reagens wird rasch und stark reduziert¹⁾. Mit Natriumäthylat in Aceton: gelbe Farbreaktion.

$C_{14}H_{16}O_4$ (248,13) Ber. C 67,71 H 6,50% Gef. C 67,44 H 6,65%

Die ölige Mutterlauge des Tetrahydrofulvoplumierins wurde mit Pentan ausgezogen. Die eingedampften Pentaneluate wurden bei 130° (Luftbad) und 0,05 mm destilliert. (210 mg). Durch fraktioniertes Umlösen aus Alkohol-Wasser und aus Aether-Pentan und Hochvakuumdestillation liess sich daraus Hexahydrofulvoplumierin IX vom Smp. und Mischsmp. 41–43° abtrennen.

Hexahydrofulvoplumierin aus Tetrahydrofulvoplumierin: 51 mg Tetrahydrofulvoplumierin in 5 ml Essigester wurden bei 18,2° unter 660 mm Wasserstoffdruck mit 26 mg vorhydriertem 0,5-proz. Pd-Calziumcarbonat-Katalysator geschüttelt. Nach der Aufnahme von 6,25 ml (1,11 Mole) Wasserstoff (2 Std.) wurde die Hydrierung abgebrochen. Vom Katalysator wurde über Hyflo abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und mit Petroläther versetzt. Es schied sich in der Kälte 32,7 mg (63,6%) Hexahydrofulvoplumierin IX aus. Dieses zeigte nach Destillation bei 105° (Luftbad) bei 0,05 mm und Umlösen aus Aether-Pentan und Methanol-Wasser den Smp. 41–42°. Keine Erniedrigung im Gemisch mit einem authentischen Präparat von Hexahydrofulvoplumierin.

Ozonolyse von Tetrahydrofulvoplumierin: 164 mg Substanz in 20 ml reinstem Chloroform wurden bei -15° mit 11,5 l 1-proz. Ozon-Sauerstoffgemisch behandelt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde mit 10 ml Wasser und 6 ml 3-proz. Wasserstoffsuperoxyd versetzt und mit verd. Lauge auf pH 11–12 eingestellt. Man hielt 30 Min. bei 60–80°, säuerte mit Salzsäure an, sättigte mit Kaliumchlorid und extrahierte erschöpfend mit Aether. Nach dem vorsichtigen Abdampfen des Aethers wurde mit kaltem Benzol ausgezogen. Der in Benzol lösliche Teil wurde bei 90–100° (Luftbad) unter 13 mm destilliert. Das Papierchromatogramm (Whatman-Papier Nr. 1; n-Butanol gesättigt mit 1,5 n. wäss. Ammoniak) gab einen starken Fleck mit $RF = 0,48$, RF n-Valeriansäure = 0,48, RF n-Caprinsäure = 0,56. Das Destillat (8,8 mg) wurde im zugeschmolzenen Rohr mit 20 mg p-Toluidin 5 Std. auf 200° erhitzt. Das in

1) Nach W.Cocker und St.Hornsby, Soc. 1947, 1157.

Aether gelöste Reaktionsprodukt wurde mit 2 n Salzsäure ausgeschüttelt und nach der üblichen Weiterverarbeitung bei 120° (Luftbad) unter 0,03 mm destilliert. Das Destillat wurde an wenig Aluminiumoxyd chromatographiert. Die Hauptmenge wurde mit Benzol-Aether 20 : 1 - 10 : 1 eluiert und aus Aether-Pentan umgelöst. Smp. 69-71°. Mischprobe mit dem p-Toluidid der n-Valeriansäure (Smp. 73°) 70-72°. Mit dem p-Toluidid der n-Buttersäure (Smp. 73°) Smp. ab 55°.

Auch bei einer Kaliumpermanganat-Oxydation von Tetrahydrofulvoplumierin liess sich die Entstehung von n-Valeriansäure nachweisen.

Hexahydrofulvoplumierin IX.

Partielle Hydrierung von Fulvoplumierin: I 5,51 g fein zerriebene Substanz in 100 ml Essigester wurden bei 17° unter 672 mm Wasserstoffdruck mit 254 mg 0,2-proz. Pd-Calciumcarbonat Katalysator geschüttelt. Da nach 20 Min. nur 20 ml Wasserstoff aufgenommen wurden, fügte man noch 204 mg desselben Katalysators zu. Nach Aufnahme von 1520 ml (2,5 Mole; 100 Min.) kam die Hydrierung zum Stillstand. Nun wurden noch 166 mg 0,5-proz. Pd-Calciumcarbonat Katalysator zugefügt. Nach der Aufnahme von 160 ml Wasserstoff blieb die Hydrierung stehen; insgesamt wurden demnach 1.700 ml Wasserstoff (2,93 Mole) aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators hat man das Lösungsmittel durch eine Kolonne abdestilliert, den öligen Rückstand in Aether aufgenommen, über Hyflo filtriert und die klare Lösung erschöpfend mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, mit Sodalösung und schliesslich mit 1-proz. Natronlauge ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung hat man den Neutralteil bei 120° (Luftbad) unter 0,02 mm destilliert: 3,83 g (66,5 %) farbloses Oel. Dieses Oel wurde fraktionierend aus Aether-Pentan und Aether umgelöst. Die schwerlösliche Fraktion (84,2 mg; 1,5 %) stellte gelbliche Nadelchen vom Smp. 64-68° dar. Auf Grund der Mischprobe und des UV-Spektrums handelt es sich um Tetrahydrofulvoplumierin VIII.

Aus den in Aether leichtlöslichen Fraktionen erhielt man 1,419 g (27 %) Hexahydrofulvoplumierin IX und aus den Mutterlängen 2,200 g Oel.

Das Oel (2,2 g) wurde an 100 g neutralem Aluminiumoxyd (bei 104° getrocknet) chromatographiert.

Fraktionen	ml	Waschflüssigkeit	Substanz
1-3	30	Pentan-Aether 1 : 1	nil
4-8	50	" " "	627 mg Hexahydrofulvoplumierin
9	20	" " "	80-100 mg Oel

Fraktionen	ml	Waschflüssigkeit	Substanz
10-19	200	Pentan-Aether 1 : 1	200 mg Isohexa- hydrofulvoplumierin Smp. 63-68°
20	60	Aether	30 mg Oel
21-26	120	Aether-Methanol 9:1	500 mg Oel
27	300	" "	Gemische 50 mg dunkles Oel.

Die Säure färbte sich intensiv gelb.

Die Fraktionen 21-26 hat man nochmals an neutralem, bei 104° getrocknetem Aluminiumoxyd chromatographiert. Das mit Aether-Pentan (1 : 1) eluierte Oel wurde mehrmals bei 130° (Luftbad) unter 0,01 mm destilliert. (163 mg). Es handelt sich um Oktahydrofulvoplumierin XVI.

Auch bei anderen Hydrierversuchen mit Fulvoplumierin unter den oben angeführten Bedingungen wurden stets etwa 3 Mole Wasserstoff aufgenommen und bei der Aufarbeitung dieselben Produkte in ungefähr denselben Mengenverhältnissen erhalten: Ausbeuten an Rohprodukten: 1,5 % Tetrahydro-, 36 % Hexahydro-, 3,5 % Isohexahydro- und 8 % Octahydrofulvoplumierin.

Tetrahydrofulvoplumierin VIII: Das Produkt (Smp. 64-68° 84,2 mg) schmolz nach wiederholtem Umlösen aus Methanol-Wasser bei 76-77°, gelbliche Nadelchen. Tollens-Reagens wird sofort und stark reduziert ¹⁾, Mischprobe mit früher hergestelltem ²⁾ Tetrahydrofulvoplumierin gab keine Erniedrigung. Auch die UV-Spektren waren identisch.

Hexahydrofulvoplumierin IX: Zur Reinigung wurde mehrmals aus Aether-Petroläther und Methanol-Wasser umgelöst und bei 120-130° (Luftbad) unter 0,02 mm destilliert. Smp. der farblosen Nadeln bez. Prismen bei 43,0-43,2°.

$C_{14}H_{18}O_4$ Ber. C 67,16 H 7,25 1 OCH₃ 12,40 %
(250,14) Gef. " 67,25 66,73 H 7,55 7,55 1 OCH₃ 12,29 %

Kein aktiver Wasserstoff. Spektrum siehe theor. Teil.

Tollens-Reagens wird langsam reduziert. ¹⁾

Isohexahydrofulvoplumierin X: Das Rohprodukt (Fr. 10-19) wurde mehrmals aus Methanol-Wasser umgelöst und bei 120° (Luftbad) unter 0,02 mm destilliert. Smp. 74-74,5°. Im Gemisch mit Tetrahydrofulvoplumierin deutliche Schmelzpunkts-Erniedrigung. Tollens-Reagens wird nur schwach redu-

1) W.Cocker & St.Hornsby, Soc. 1947, 1157.

2) vgl. Seite 31

ziert. Spektrum siehe theor. Teil.

$C_{14}H_{18}O_4$	Ber.	C 67,16	H 7,25	1 OCH_3	12,40 %
(250,14)	Gef.	" 67,19	" 7,41	"	12,73 %

Octahydrofulvoplumierin XVI. Das chromatographisch gereinigte, vermutlich nicht einheitliche Produkt wurde zur Analyse mehrmals im Hochvakuum destilliert.

$C_{14}H_{20}O_4$	Ber.	C 66,63	H 8,00 %
(252,16)	Gef.	" 66,31	" 7,82 %
	"	" 66,74	" 8,02 % (= Analyse eines anderen Präparates)

Die nicht kristallisierenden neutralen Oele aus der Hexahydro- und Isohexahydrofulvoplumierin-Fraktion wurden nicht weiter untersucht; sie gaben beim Verseifen neben anderen Produkten dieselbe Glutaconsäure XI vom Smp. und Mischsmp. 153-156°, die man durch Verseifung von reinem Hexahydrofulvoplumierin erhält.

1,6 g der sauren, dunkel gefärbten Oele hat man mit 20 ml 1 n-Natronlauge 30 Std. bei 20° und 10 Std. bei 80-90° behandelt. Nun wurde fraktionierend angesäuert. Die ersten 4 Fällungen gaben nur dunkel gefärbte Harze. Die letzte Fällung (pH 4) wurde mit siedendem Wasser ausgekocht. Nach dem Abkühlen erhielt man 410 mg eines teilweise krist. Produktes, das nach nochmaligem Ausziehen mit sied. Wasser 178 mg farblose Nadeln vom Smp. 82-106° gab. Das Produkt wurde öfters aus Aceton-Petroläther, Aceton-Wasser (Norit?) und Benzol-Petroläther umgelöst. Smp. der farblosen Kristalle 91-92,5°.

$C_{13}H_{18}O_4$	Ber.	C 65,63	H 7,62 %
(238,14)	Gef.	" 65,28	" 7,64 %.

11,88 mg Substanz verbr. 0,484 ml 0,1-n. NaOH: Aequ.-Gew. 246; $pK = 3,5_2$ ($c = 2 \cdot 10^{-3}$, Methylcellosolve-Wasser 1 : 5) $\lambda_{max} = 243 m\mu$. $lg \epsilon = 3,88$ (Alkohol). Siehe auch theor. Teil. Tollens-Reagens wird nicht reduziert. Es handelt sich um die Monocarbonsäure OA XVII.

Versuche mit Hexahydrofulvoplumierin

1.) Katalytische Hydrierungen:

a) 50,8 mg Substanz (Smp. 43-43,2°) in 5 ml Eisessig nahmen mit 41 mg vorhydriertem Platinoxid bei 20° unter 701 mm Druck innerhalb 38 Min. 15,08 ml (2,8 Mole) Wasserstoff auf. Nach der üblichen Aufarbeitung hat man das in Aether gelöste Hydrierungsprodukt erschöpfend mit Natriumhydrogencarbonat- und Soda-Lösung ausgeschüttelt. Im Aether verblieben 7,8 mg Oel, (15 %) die

nach Destillation bei 120° (Luftbad) unter 0,01 mm und Umlösen aus Pentan Kristalle vom Smp. 41,5-43° gaben. Die Mischprobe mit Dekahydrofulvoplumierin II schmolz ohne Erniedrigung. Die sauren Anteile wurden zur Analyse bei 130° (Luftbad) unter 0,01 mm destilliert. 36,5 mg (68,3 %). Es handelt sich um das Gemisch der Perhydrodesoxysäuren HC¹).

$C_{14}H_{24}O_4$ (256,19) Ber. C 65,58 H 9,44 % Gef. C 65,43 H 9,62 %.

b) 54,1 mg (23,0 mg) Substanz in 5 ml (5 ml) absolutem Alkohol nehmen mit 84 mg (45 mg) 0,5-proz. vorhydriertem Pd-Calciumcarbonat-Katalysator bei 15,5° (14,3) unter 687 mm (692 mm) Wasserstoffdruck innerhalb 140 Min. (230 Min.) 7,85 ml = 1,68 Mole (4,2 ml = 1,76 Mole) Wasserstoff auf. Anschliessend ging die Hydrierung viel langsamer weiter. Beim ersten Versuch wurde die Hydrierung nach der Gesamtaufnahme von 8,6 ml = 1,84 Mole (200 Min.) abgebrochen und nach der üblichen Aufarbeitung das resultierende Öl im Hochvakuum bei 110° (Luftbad) destilliert. 44,2 mg Hydrierungsprodukt verbrauchten 1,15 ml 0,1-n. NaOH. Durch die Hydrierung entstanden somit etwa 65 % Desoxysäuren.

2). Hexahydrofulvoplumierin setzte sich beim 2,5-stündigen Erhitzen mit einer alkoholischen Lösung von Methylamin-Hydrochlorid nicht um. (Smp. und Mischsmp.) 115 mg Hexahydrofulvoplumierin gaben mit 0,5 g Ammoniumacetat, 0,5 ml Eisessig und 0,5 ml Essigsäureanhydrid 2,5 Std. auf 160° erhitzt, 109 mg unverändertes Ausgangsmaterial (Mischprobe). Auch beim Stehen mit ätherischer Diazomethanolösung (24 Std. bei 20° unter Lichtausschluss) trat keine Reaktion ein. Das Destillat gab folgende Analyse:

$C_{14}H_{18}O_4$ Ber. C 67,16 H 7,25 1 OCH_3 12,40 %

(250,14) Gef. " 66,91 " 7,81 " 12,37 %. Kein Stickstoff.

Beim Erhitzen von Hexahydrofulvoplumierin mit Ammoniumacetat oder Anilin auf 185° erhielt man krist. Reaktionsprodukte in so geringer Ausbeute, dass sie nicht weiter untersucht werden konnten. Auch mit methanolischer Bromlösung bildeten sich nur dunkle Öle, die wir nicht weiter bearbeitet haben.

3.) Verseifung von Hexahydrofulvoplumierin

260,7 mg reines Hexahydrofulvoplumierin wurden mit 5,105 ml 1-n. Natronlauge unter CO_2 -Ausschluss 20 Std. auf 125° erhitzt. Gleichzeitig hat man eine Blindprobe angesetzt. Anschliessend wurde mit 0,1-n. Schwefelsäure zurücktriiert. (Phenolphthalein!). Im Vergleich zur Blindprobe verbrauchte die Substanz

1) Siehe Helv. 36, 214 (1953)

3,16 ml 1-n. Lauge. Für 3 saure Gruppen berechnen sich 3,14 ml 1-n. Lauge. Die Lösung wurde dann mit Schwefelsäure angesäuert und nach längerem Stehen das krist. Produkt abgesaugt. (181 mg) Aus der Mutterlauge (siehe unten) erhielt man noch 25,5 mg. Totalausbeute an 2-Carboxy-3-n-butyl- Δ^1 -cyclopentenyl-essigsäure XI 88 %. Zur Reinigung wurde die Säure in verd. Lauge heiss gelöst, mit Norit gekocht, filtriert und heiss angesäuert. Beim Erkalten fiel die Säure in farblosen Nadeln aus. Dieser Prozess wurde einmal wiederholt. Die Säure kann auch aus Aether oder Aceton-Wasser umgelöst werden. Smp. 159-160°.

$C_{12}H_{18}O_4$ Ber. C 63,68 H 8,02 1 $CH_3(C)$ 6,64 %

(226,14) Gef. " 63,56 " 7,95 " 5,45 %

" 63,60 " 8,07 Kein Methoxyl.

1,392 mg Substanz verbr. 0,1203 ml 0,1-n. NaOH: Aequ.-Gew. 115; $pK_1 = 4,25$, $pK_2 = 7,00$ ($c = 8,8 \cdot 10^{-3}$, Methylcellosolve-Wasser 3 : 4). Spektrum siehe theor. Teil.

Die wässrige Mutterlauge wurde solange mit Wasserdampf destilliert, bis das Destillat keine Lauge mehr verbrauchte. Verbrauch: 10,23 ml 0,1-n. NaOH (= 0,98 Aequ.). Der Destillationsrückstand wurde nach dem Sättigen mit Ammoniumsulfat mit Aether extrahiert. Der Aetherextrakt lieferte noch 25,5 mg der 2-Carboxy-3-n-butyl- Δ^1 -cyclopentenyl-essigsäure.

Das Destillat wurde alkalisch eingengt, mit 1-n. Schwefelsäure angesäuert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und erschöpfend mit Aether extrahiert. Der Aetherauszug wurde mit 0,3 ml reinem Anilin versetzt, der Aether abgedampft und der Rückstand 13 Std. auf 180° erhitzt. Das Reaktionsgemisch hat man in 5 ml 1-n.-Salzsäure gelöst und mehrere Std. mit Aether extrahiert. Der Aetherextrakt lieferte Kristalle, die zur Reinigung bei 80° (Luftbad) und 0,02 mm destilliert und mehrmals aus Aether-Petroläther umgelöst wurden. Smp. 45,5-46,5°. Die Mischprobe mit Formanilid zeigte keine Erniedrigung. Ausbeute 28 %.

C_7H_7ON (121,06) Ber. N 11,71 % Gef. N 11,65 %.

Bei weiteren Verseifungsversuchen mit IX erhielten wir in analoger Weise stets 82, 81 % rohe und 66 % reine Abbau-Glutaconsäure.

Ozonolyse von Hexahydrofulvoplumierin:

320 mg Substanz in 20 ml Äthylchlorid wurden bei -14° mit 17 l 1-proz. Ozon-Sauerstoffgemisch behandelt. Anschliessend wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und das ölige Ozonid mit 100 ml Wasser 15 Min. verkocht. Nach dem Zufügen von 1 ml 3-proz. Wasserstoffperoxyd hat man nochmals 20 Min. erhitzt. Nun wurde mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat (400 ml) verbrauchte

te 8 ml 0,1-n. Natronlauge (0,62 Aequ.). Bei einem anderen Versuch hat man das Destillat mit p-Nitrophenylhydrazin-Hydrochlorid versetzt; es entstand nur eine schwache Trübung. Das Destillat des Hauptversuches hat man auf alkalische Reaktion gebracht, auf 20 ml eingengt, mit Schwefelsäure angesäuert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und erschöpfend mit Aether extrahiert. Der Aetherextrakt wurde, wie vorher beschrieben mit 0,3 ml Anilin umgesetzt. Das rohe, vom überschüssigen Anilin befreite Anilid wurde durch Destillation bei 75° (Luftbad) unter 0,02 mm und durch Auskochen mit Pentan vorgereinigt. Das in Benzol-Pentan 1 : 1-Gemisch gelöste Anilid wurde dann an 1 g neutralem Aluminiumoxyd (bei 104° getrocknet) chromatographiert. Pentan und Benzol eluierten nur Spuren von Substanz. 3 ml Aether eluierten Oele. Mit Aether-Aceton Gemischen erhielt man 14 mg Kristalle, die nach dem Umlösen aus Aether-Petroläther allein und im Gemisch mit Formanilid bei 45-46° schmolzen.

C_7H_7ON (121,06) Ber. N 11,71 % Gef. N 11,53 %.

Der Destillationsrückstand wurde dreimal mit Aether ausgeschüttelt. (Wässrige Phase: OW) Nach dem Abdampfen des Aethers erhielt man ein Oel, das bei 135-145° (Luftbad) unter 0,05 mm destilliert wurde (146 mg). Nach dreimaligem Umlösen aus Aether-Pentan und öfterem Umkristallisieren aus Wasser erhielt man farblose Prismen vom Smp. 39-40,5°. Die Mischprobe mit synthetisch bereiteter α -n-Butylglutarsäure schmolz bei 39,5-41°. Zur Analyse wurde im Hochvakuum destilliert.

$C_9H_{16}O_4$ Ber. C 57,40 H 8,57 %

(188,13) Gef. " 57,09 57,67 H 8,60 8,83 %¹⁾, kein Methoxyl.

22,54 mg Substanz verbr. 2,29 ml 0,1-n. NaOH: Aequ.-Gew. 99; $pK = 4,1_6$, $pK_2 = 5,2_4$ ($c = 5,5 \cdot 10^{-3}$, Methylcellosolve-Wasser 1 : 10).

Die wässrige Lösung OW wurde auf congosaure Reaktion gestellt, mit Kaliumchlorid gesättigt und mit Aether erschöpfend extrahiert. Der Aetherextrakt wurde nach dem Eindampfen bei 80-90° (Luftbad) im Hochvakuum sublimiert, das Sublimat unter Druck mit Pentan ausgekocht und nochmals sublimiert. Smp. und Mischsmp. mit Oxalsäure 186-188°.

Versuche mit der Abbau-Glutaconsäure = 2-Carboxy-3-n-butyl- Δ^1 -cyclopentenyl-essigsäure XI.

1) 34,1 mg Substanz hat man mit 6 ml 5-proz. Salzsäure im Bombenrohr 1 Std. auf 180° erhitzt. Die Aufarbeitung lieferte unverändertes Ausgangsmaterial zurück (Mischprobe). Beim Erhitzen der Abbausäure mit Naturkupfer "C" auf

1) Die ersten Analysendaten stammen aus einem Vorversuch.

160-170° im Hochvakuum entstand in geringer Ausbeute ein Öl, das auf Grund der potentiometrischen Titration (Aequ.-Gew. Gef. 144) noch viel Dicarbonsäure enthielt.

2) 20,8 mg Abbauglutaconsäure in 5 ml Eisessig nahmen mit 34 mg vorhydriertem Platinoxid bei 20,3° und 715 mm Druck innerhalb 40 Min. 2,38 ml (1,00 Mol) Wasserstoff auf. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man eine ölige Säure, die zur Analyse bei 150° (Luftbad) unter 0,01 mm destilliert wurde.

$C_{12}H_{20}O_4$ (228,15) Ber. C 63,13 H 8,83 % Gef. C 62,78 H 8,94 %

16,55 mg Substanz verbr. 1,382 ml 0,1-n. NaOH; Aequ.-Gew. 119; $pK_1 = 4,56$ $pK_2 = 5,90$ ($c = 3,0 \cdot 10^{-3}$, Methylcellosolve-Wasser 1 : 5).

3) Anhydrid XII. 42,9 mg Abbau-Glutaconsäure hat man mit 0,3 ml reinem Essigsäureanhydrid 30 Min. auf 155-160° erhitzt. ¹⁾ Anschliessend wurde das überschüssige Essigsäureanhydrid im Vakuum entfernt und der ölige, rotbraune Rückstand bei 120-125° (Luftbad) und 0,01 mm destilliert. Das Sublimat (10,9 mg) wurde mehrmals aus Äther-Pentan oder Aceton-Wasser umgelöst. Smp. der farblosen Blättchen 70,5-71°. Die alkoholische Lösung des Produktes gibt eine intensiv violette Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{14}H_{18}O_4$ (250,14) Ber. C 67,16 H 7,25 % Gef. C 66,91 H 7,15 %.

0,978 mg Substanz verbr. 0,0383 ml 0,1-n. NaOH; Aequ.-Gew. 255; $pK = 2,52$ ($c = 5,6 \cdot 10^{-3}$, Methylcellosolve-Wasser 3 : 4) Bei einer anderen Titration erhielt man nach dem Ansäuern unverändertes Ausgangsmaterial zurück. (Smp. und Mischsmp. des Anhydrids).

Zum Nachweis der $-\overset{|}{C}-CO-CH_3$ -Gruppierung im Anhydrid XII wurden 3,81 mg Anhydrid der Jodoform-Reaktion, nach den Angaben von S.D. NOGARE, T.O. NORRIS und J. MITCHELL ²⁾ unterworfen. Wir erwärmten im Dunklen 10 Min. auf 40-50° und hielten 5 Min. bei 20°. Das gebildete Jodoform wurde qualitativ durch sein charakteristisches 3 Bandenspektrum (271, 304, 346 m μ) nachgewiesen und quantitativ durch die Extinktion der langwelligen Bande im Vergleich zu einer Blindprobe bestimmt. Gef. 3,301 mg (16,8 %) Jodoform.

UV-Spektren des Anhydrids siehe theor. Teil.

4) Ozonisierung der Abbau-Glutaconsäure: XI 434 mg Substanz in 40 ml reinem Essigester hat man bei -14° mit 22 l 1-proz. Ozon-Sauer-

1) Bei tieferen Temp. und kürzerer Reaktionszeit zeigte das Reaktionsprodukt keine oder nur schwache Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

2) Anal. Chem. 23, 1173 (1951).

stoffgemisch behandelt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum bei 30° (Badtemperatur) entfernt und das ölige Ozonid unter Durchleiten von CO₂-freiem Stickstoff, unter Rückfluss mit 60 ml CO₂-freiem Wasser, 2,5 ml 3-proz. Wasserstoffsuperoxyd und 4 ml 1-n. Schwefelsäure verkocht. Die austretenden Gase wurden in CO₂-freier Natronlauge aufgefangen¹⁾. Nach 40 Min. langem Kochen leitete man bis zur Abkühlung weiter Stickstoff durch. Aus der Lauge erhielt man mit Bariumchlorid-Ammoniumchlorid-Lösung 379,5 mg (1,48 Formelgewichte) Bariumcarbonat.¹⁾

Die verkochte Ozonidlösung hat man ammoniakalisch gemacht und mit Aether ausgeschüttelt. Die übliche Aufarbeitung des Aetherextraktes gab wenig Oel, das aber nicht weiter untersucht wurde. Die wässrige Phase wurde nun mit verd. Schwefelsäure angesäuert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Aether ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des Aethers erhielt man ein Oel, das bei 0,03 mm fraktionierte:

Fr. 1. 100-133° (Luftbad)	159,2 mg Oel
Fr. 2. 130-200° "	72,4 mg Oel
Fr. 3. Rückstand	53,4 mg

Fraktion 1 hat man wiederholt sorgfältig bei 100° (Luftbad) und 0,02 mm fraktioniert, wobei die Hauptfraktion durch Papierchromatographie (Whatman papier Nr. 1, Lösungsmittel: 95 Vol. 99,6-proz. Alkohol + 5 Vol. konz. NH₃) auf Einheitlichkeit kontrolliert wurde. (RF = 0,68). Man erhielt schliesslich 134 mg reine Monocarbonsäure, α -n-Butyl- δ -ketocapronsäure darstellend.

C ₁₀ H ₁₈ O ₃	Ber. C 64,48	H 9,78	2 CH ₃ (C)	16,15 %
(186,14)	Gef. " 64,27	" 9,59	"	13,57 %

Jodoformprobe²⁾: 4,214 mg Säure gaben im Vergleich zu einer Blindprobe 5,45 mg (61 %) Jodoform. Bei einem anderen Versuch haben wir 226 mg Abbau-Glutaconsäure, wie oben ozonisiert. Gef. 358,5 mg (1,83 Formelgewichte) Bariumcarbonat. Der saure Anteil wurde bei 100-135° (Luftbad) und 0,02 mm destilliert. (100 mg). Nach nochmaliger Destillation erhielt man 76,6 mg Säure, die an einer Cellulose-Kolonne (39 x 1,6 cm) mit einem Gemisch aus 97 Vol. abs. Alkohol und 3 Vol. konz. Ammoniak der Verteilungschromatographie unterworfen wurden. Die die Monocarbonsäuren enthaltenden Fraktionen (Kontrolle durch Papierchromatographie?) wurden vereinigt, durch eine Kolonne eingedampft, mit 4-proz. Kalilauge 80 Min. erhitzt und nach dem Ansäuern wie üblich aufgearbeitet. Das erhaltene Oel wurde bei 98-100° (Luftbad) im Hochvakuum destil-

1) Vgl. hiezu Helv. 36, 498 (1953)

2) Anal. Chem. 23, 1173 (1951)

liert.

23,75 mg Substanz verbr. 1,27 ml 0,1-n. NaOH: Aequ.-Gew. Gef. 195; Aequ.-Gew. Ber. 186.

Die hochsiedende Fraktion aus dem ersten Ozonisierungsversuch, sowie die späteren Fraktionen aus dem Verteilungschromatogramm erwiesen sich durch Papierchromatographie als Gemisch von wenig unveränderter Abbau-Glutaconsäure, die krist. erhalten werden konnte und α -n-Butylglutarsäure. (RF Glutaconsäure¹⁾ = 0,56; RF α -n-Butylglutarsäure 0,49; RF Gef. 0,49, Lösungsmittel: 95 Vol. 95-proz. Alkohol + 5 Vol. konz. Ammoniak).

Clemmensen-Reduktion der α -n-Butyl- δ -ketocaprönsäure: 78 mg Ketosäure, 1 ml Toluol, 1 g amalgamierte Zinkwolle, 0,75 ml Wasser und 1,75 ml konz. Salzsäure hat man 45 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach 6-8 Std. wurden jeweils 0,5 ml Salzsäure zugesetzt. Anschliessend wurde mit Pentan kalt ausgeschüttelt, die Pentanlösung mit Sodalösung extrahiert, die Auszüge angesäuert und wiederum mit Pentan ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ein farbloses Oel, das bei 150-170° (Luftbad) unter 13 mm destilliert wurde (50 mg). Zur Analyse wurde noch zweimal destilliert und eine Mittelfraktion analysiert.

$C_{10}H_{20}O_2$ (172,16) Ber. C 69,87 H 11,71 % C 70,13 H 11,60 %
Es handelt sich um Di-n-butylessigsäure.

14,7 mg Abbausäure hat man über das Säurechlorid in das 2,4,6-Tribromanilid übergeführt²⁾ 27,7 mg (67 %). Smp. nach wiederholtem Umlösen aus Alkohol und Alkohol-Wasser 203,5-204,5°. Bei der gleichen Temperatur schmolz die Mischprobe mit einem authentischen Vergleichspräparat.

$C_{16}H_{22}ONBr_3$ (484,08) Ber. C 39,70 H 4,58 % Gef. C 40,18 H 4,87 %
Das in 68 % Ausbeute gewonnene synthetische Vergleichspräparat (Smp. 204-205°) gab folgende Analyse: Gef. C 40,19 H 4,79 %.

20,3 mg Abbausäure gaben über das, mit reinstem Thionylchlorid bereitete Säurechlorid 25,7 mg (73,5 %) β -Naphthylamid.²⁾ Smp. nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser 136-137,5°. Die Mischprobe mit einem authentischen Vergleichspräparat schmolz ohne Erniedrigung.

$C_{20}H_{27}ON$ Ber. C 80,75 H 9,15 N 4,72 %

(297,23) Gef. " 80,72 " 9,31 " - % (Aus Abbauprodukt)
" " 80,72 " 9,17 " 4,93 % (synth. Vgl.-Präp.)

1) Glutaconsäure = Abbau-Glutaconsäure.

2) Vorschrift vgl. Ph.W.Robertson, Soc. 115, 1210 (1919)

Das synthetische Vergleichspräparat: Di-n-butylelessigsäure- β -naphtylamid schmolz nach dem Umlösen bei 137,7-138,7°.

Ozonabbau von Isohexahydrofulvoplumierin X. 86 mg Substanz (Smp. 73-74°) in 3 ml reinstem Chloroform wurden bei -20° mit 20 Liter 1-proz. Ozon-Sauerstoffgemisch behandelt. Das Lösungsmittel wurde bei 20° im Vakuum abgedampft und das ölige Ozonid mit 6 ml Wasser und 0,5 ml 3-proz. Wasserstoffsuperoxyd 30 Min. verkocht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ein saures Öl, das bei 90° (Luftbad) unter 0,05 mm destilliert wurde (30,05 mg, 56%). Eine qualitative Analyse des Produktes mittels Papierchromatographie zeigte: RF γ -Ketocaprylsäure = 0,55; RF Gef. 0,55; Whatman Papier Nr. 1; 95 Vol. abs. Alkohol + 5 Vol. konz. Ammoniak). Durch längeres Schütteln mit wässr. p-Nitrophenylhydrazin-Hydrochlorid-Lösung erhielt man ein krist. p-Nitrophenylhydrazon, das nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol-Wasser bei 149-150° schmolz (36 mg). Keine Smp-Erniedrigung mit dem p-Nitrophenylhydrazon der γ -Ketocaprylsäure.

$C_{14}H_{19}O_4N_3$ (293,15) Ber. N 14,33% Gef. N 14,17%.

Versuche mit dem Octahydrofulvoplumierin XVI

Die Gewinnung des öligen Octahydrofulvoplumierins, das vermutlich in Bezug auf die Lage der Doppelbindung nicht einheitlich ist, wurde auf Seite 33 beschrieben.

Katalytische Hydrierung: 75 mg Substanz in 5 ml Eisessig nahmen mit 50 mg vorhydriertem Platinoxid bei 20,7° unter 715 mm Druck innerhalb 80 Min. 7,25 ml (0,95 Mole) Wasserstoff auf. Nach dem Filtrieren und Abdampfen der Essigsäure im Vakuum, wurde in Äther gelöst, die Ätherlösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und getrocknet. Durch Hochvakuumdestillation bei 110-115° (Luftbad) erhielt man ölige Kristalle; Smp. nach dem Umlösen aus Pentan und Äther-Pentan 42-43,5°. Die Mischprobe mit krist. Decahydrofulvoplumierin II (Smp. 43,7-44,2°) schmolz ohne Erniedrigung.

Verseifung: 140 mg Octahydrofulvoplumierin wurden mit 1-n. wässrig-methanolischer Lauge mehrere Std. auf 80° erwärmt. Nach dem Abdampfen des Methanols und Ansäuern schieden sich 66 mg eines gelben Niederschlages aus, aus dem keine einheitliche Verbindung erhalten werden konnte. Die wässrige Mutterlauge wurde dann mit Äther ausgeschüttelt. Aus dem Ätherextrakt liessen sich durch wiederholtes Umlösen aus Äther-Petroläther und Aceton-Wasser 25 mg einer bei 132,5-133° schmelzenden Dicarbonsäure OB (XVIII) gewinnen.

$C_{13}H_{20}O_5$ (256,27) Ber. C 60,92 H 7,87% Gef. C 61,31 H 8,13%.

1,066 mg Substanz verbr. 0,0792 ml 0,1-n. NaOH: Aequ.-Gew. 133; $pK_1 = 5,3_0$, $pK_2 = 6,5_2$ ($c = 1,4 \cdot 10^{-2}$, Methylcellosolve-Wasser 3:4)

$\lambda_{\max} = 232 \text{ m}\mu$; $lg \epsilon = 4,02$ (Alkohol) siehe auch theor. Teil.

Oxydation von rohen Hydrierungsprodukten aus Fulvoplumierin

3,65 g Hydrierungsprodukt H1¹⁾ aus Fulvoplumierin, aus dem durch Kristallisation der grösste Teil des krist. Dekahydrofulvoplumierins (Smp. 43,7-44,2°) abgetrennt worden war, das aber noch die Desoxysäuren enthielt und das nicht nachhydriert worden war, wurden mit 32 ml 1-n. NaOH auf dem Wasserbad verseift. Die Lauge bestand aus Wasser-Methanol Gemisch um die Öle in Lösung zu halten, mit dem Fortschreiten der Verseifung wurde das Methanol durch abdampfen mit Wasser ersetzt und die verbleibende Lösung mit 250 ml 3-proz. wässriger Kaliumpermanganat-Lösung bei 20° oxydiert. Anschliessend hat man mit gasförmigem SO_2 den Braunstein gelöst, und die klare Lösung mit Wasserdampf destilliert. Der Destillationsrückstand wurde auf congosaure Reaktion gestellt, mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Aether extrahiert. Der ölige Extrakt (2,54 g) wurde bei 0,01 mm destilliert; Fr. 1: bis 125° (Luftbad): Kristalle und Oel, Fr. 2: 125-175° (Luftbad): Oel. Fraktion 1 hat man wiederholt mit Pentan ausgekocht. Der unlösliche Rückstand gab nach weiterer Reinigung 78 mg Oxalsäure. (Mischprobe). Die vereinigten Pentanauszüge wurden eingedampft und sorgfältig bei 80° (Luftbad) unter 0,01 mm destilliert. (196 mg schmierige Kristalle). Nach öfterem Umlösen aus Aether (wenig)-Pentan erhielt man Kristalle vom Smp. 52-53°. Mischsmp. mit synthetisch bereiteter²⁾ γ -Ketocaprylsäure: 52-53°.

$C_8H_{14}O_3$ (158,11) Ber. C 60,72 H 8,92% Gef. C 60,61 H 9,06%.

Durch längeres Schütteln der Säure mit wäss. p-Nitrophenylhydrazin-Hydrochlorid-Lösung entstand das krist. p-Nitrophenylhydrazon. Smp. nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser und Essigester-Petroläther 149-150°. Keine Smp.-Erniedrigung im Gemisch mit einem authentischen Vergleichspräparat³⁾.

$C_{14}H_{19}O_4N_3$ Ber. C 57,31 H 6,53 N 14,33%
(293,15) Gef. " 57,46 " 6,59 " 14,04%.

Die hochsiedende Hauptfraktion wurde nochmals destilliert. Die zwischen

1) Helv. 36, 212 (1953)

2) vgl. Seite 43

3) Vgl. Seite 43

145-170° (Luftbad) und 0,01 mm übergende Fraktion wurde aus ätherischer Lösung fraktionierend mit je 1 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die ersten 4 Fraktionen gaben nach dem Ansäuern Kristalle, die nach längerem Stehen abgesaugt wurden. Durch öftere Hochvakuumdestillationen und durch öfteres Umlösen aus Aether-Pentan erhielt man schliesslich 69 mg einer bei 76-78° schmelzenden Monocarbonsäure, die im Gemisch mit der Lactoncarbonsäure HA III¹⁾ (Smp. 87,5-88,5°) keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

$C_{13}H_{20}O_4$ (240,16) Ber. C 64,95 H 8,40 % Gef. C 64,92 H 8,60 %
10,59 mg Substanz verbr. 4,28 ml 0,1-n. NaOH: Aequ.-Gew. 247.

Dasselbe Hydriergemisch H1 gab bei der Oxydation mit wässriger Chromsäure als wasserdampfflüchtige Oxydationsprodukte ein Gemisch von n-Valerian- und n-Buttersäure (Papierchromatographisch nachgewiesen) und als schwerflüchtiges Produkt Bernsteinsäure vom Smp. 186-187°. (Mischprobe, Analyse).

SYNTHETISCHE VERSUCHE

γ -Ketocaprylsäure: Diese Säure haben wir nicht über die Organozinkverbindung²⁾, sondern über die Di-n-butyl-Cadmium-Verbindung hergestellt: Aus 13,7 g (0,1 Mol) n-Butylbromid wurden mit 2,5 g (0,102 Gramm-Atomen) Mg in 50 ml abs. Aether die Grignard-Verbindung bereitet, die in üblicher Weise, unter Stickstoff und Ersatz des Aethers gegen Benzol mit 18,7 g (0,102 Formelgewichte) Cadmiumchlorid in die Cadmiumverbindung umgewandelt wurde. Unter gutem Rühren liess man innerhalb 2 Std. 18,2 g (0,1 Mol) Bernsteinsäurechlorid-monoäthylester (Sdp. 92°/20 mm) zutropfen. Dann wurde noch 2 Std. bei 80° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 50 g Eis und 6-n. Schwefelsäure versetzt. Durch zweimalige Destillation bei 114°/13 mm über eine Vigreux-Kolonne erhielt man schliesslich 10,2 g (55 %) γ -Ketocaprylsäure-äthylester.

Verseifung dieses Esters lieferte in nahezu quantitativer Ausbeute γ -Ketocaprylsäure. Smp. nach dem Umlösen aus Aether-Pentan und Alkohol-Wasser: 52-53°. Smp. des p-Nitrophenylhydrazons 150-151°. (Aus wäss. Alkohol).

α -n-Butylglutarsäure: ³⁾ Zu einer Lösung von 2,3 g (0,1 Gramm-atom) Natrium in 40 ml absolutem Alkohol liess man unter Rühren bei 50° 21,6 g (0,1 Mol) n-Butylmalonester (Sdp. 130°/20 mm) eintropfen. Nach einer halben

1) Helv. 36, 213 (1953)

2) E.E.Blaise & A.Koehler, Bl. (4) 7, 215 (1910).

3) Siehe Anmerkung 1 Seite 44.

Std. liess man unter gutem Rühren 18,1 g (0,1 Mol) β -Brompropionsäure-äthylester (Sdp. 69-70°/12 mm) zutropfen. Nach dem Kochen über Nacht wurde in gebräuchlicher Weise aufgearbeitet. Man erhielt durch zweimalige Vakuumdestillation 17,6 g (72 %) α -Carbäthoxy- α -n-butyl glutarsäure-diäthylester vom Sdp. 128°/0,23 mm.

$C_{16}H_{28}O_6$ (316,22) Ber. C 60,62 H 8,94 % Gef. C 60,52 H 9,07 %

3,16 g des obigen Triesters hat man mit 9 ml Ameisensäure, 2,5 ml Wasser und 3 ml konz. Schwefelsäure 36 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Versetzen mit Eis wurde mit Aether ausgezogen und die Aetherlösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die Auszüge lieferten nach dem Ansäuern und längerem Stehen im Eisschrank in guter Ausbeute α -n-Butylglutarsäure, die nach mehrmaligem Umlösen aus Aether Pentan bei 40-41° schmolz.

$C_9H_{16}O_4$ (188,13) Ber. C 57,40 H 8,57 % Gef. C 57,37 H 8,59 %.

γ -Aethylcaprylsäure: ²⁾ 2 Aethyl-n-hexanol: 6,9 g α -Aethylcapronsäure in 80 ml abs. Aether wurden unter Rühren in eine siedende Suspension von 3,8 g $LiAlH_4$ in 150 ml Aether eintropfen gelassen. Nach einstündigem Sieden haben wir, wie üblich mit verd. Schwefelsäure aufgearbeitet. Durch Destillation über eine Vigreux-Kolonnen erhielt man 4,4 g (71 %) 2-Aethyl-n-hexanol vom Sdp. 79°/12 mm. Die aus dem 2-Aethyl-n-hexylbromid nach der Literaturangabe gewonnene, als ölig beschriebene, α -Carboxy- γ -äthyl-caprylsäure erhielten wir kristallin: Smp. 99-99,5° (Aus Aether-Pentan). Durch Decarboxylierung entstand die γ -Aethylcaprylsäure, die ein bei 110° schmelzendes Piperazoniumsalz (Literatur: Smp. 110° ²⁾) und in 66-proz. Ausbeute das bei 96,5-97° (Alkohol) schmelzende 2,4,6-Tribromanilid lieferte.

$C_{16}H_{22}ONBr_3$ (484,08) Ber. C 39,70 H 4,58 % Gef. C 40,18 H 4,87 %

2-Carboxy- Δ^1 -cyclopentenyl-essigsäure: Diese Verbindung erhielt man nach den Angaben von G.A.R. KON & H.R. NANJ, Soc. 1932, 2426 in 3,6-proz. Ausbeute. Smp. 187°. (Nach Umlösen aus Wasser (Norit!), Aether-Pentan und Hochvakuumsublimation).

$C_8H_{10}O_4$ (170,16) Ber. C 56,47 H 5,92 % Gef. C 56,32 H 6,18 %

1,552 mg Substanz verbr. 0,1792 ml 0,1-n. NaOH: Aequ.-Gew. 86; $pK_1 = 4,19$, $pK_2 = 6,60$ ($c = 1,3 \cdot 10^{-2}$, Methylcellosolve-Wasser 3 : 4).

- 1) Diese Säure wurde bisher nur als Oel vom Sdp. 170-180°/3 mm beschrieben: L.A.Mikeska, US.Patent 2,461.336 (1949) vgl. Chem.Abstr. 43, 4689 (1949).
- 2) W.Keil, Z.physiol.Chem. 274, 175 (1942).

Spektrum siehe theor. Teil.

Acetyliertes Anhydrid aus 2-Carboxy- Δ^1 -cyclopentenyl-essigsäure: ¹⁾ 50 mg Substanz hat man mit 0,4 ml reinem Essigsäureanhydrid 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdampfen des Essigsäureanhydrids bei 100° (Luftbad) und 12 mm wurde der Rückstand bei 180° (Luftbad) unter 0,01 mm rasch sublimiert. Das Sublimat (10,3 mg; 18 %) lieferte aus Aceton-Wasser farblose Nadeln vom Smp. 170-171°. Intensive violette Eisen (III)-chlorid-Reaktion.

$C_{10}H_{10}O_4$ (194,08) Ber. C 61,83 H 5,19 % Gef. C 61,52 H 5,17 %.

1,531 mg Substanz verbr. 0,0752 ml 0,1-n. NaOH: Aequ.-Gew. 203; pK = 2,8₃ ($c = 1,13 \cdot 10^{-2}$, Methylcellosolve-Wasser 3 : 4) Spektrum siehe theor. Teil.

Crotonyliden-inden: In eine mittels eines Vibrators gerührte Lösung von 20 g (0,5 Grammatom) Kalium in 100 ml abs. Methanol liess man unter Stickstoff ein Gemisch von 58 g (0,5 Mol) Inden und 35 g (0,5 Mol) reinem Crotonaldehyd bei 80° während 30 Min. Zutropfen. Anschliessend hielt man noch 1 Std. bei 80°. Nun wurde mit Eis versetzt, mit Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformschicht mit Wasser, 0,5-n. Salzsäure, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über eine Kolonne aus Hyflo-Natriumsulfat filtriert. Das Lösungsmittel wurde anschliessend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wog 78 g. 18 g dieses Produktes hat man im Kugelrohr zuerst bei 13 mm destilliert: bis 120° (Luftbad) kamen 1,07 g gelbes Öl über (Fr. 1). Dann hat man weiter bei 0,05 mm dest. 120-160° (Fr. 2) (Luftbad): 3,94 g (22 %) orange gefärbtes Öl. Als glasartiger Rückstand hinterblieben 12,9 g.

Die Fraktion 1 bestand aus einem Gemisch von Inden und dem subst. Fulven (Smp. des Pikrates).

Die Fraktion 2 wurde bei 90° (Luftbad) unter 0,05 mm destilliert, das Destillat in wenig Eisessig gelöst und mit überschüssiger, in Eisessig gelöster Pikrinsäure versetzt. Nach der Zugabe von 2-3 Proz. Wasser und nach längerem Stehen in der Kälte wurde abgesaugt und mit wenig pikrinsäurehaltigem Eisessig nachgewaschen (Smp. 80-83° (97°)). Das Rohpikrat wurde dann mehrmals aus pikrinsäurehaltigem Alkohol umgelöst. Man erhielt orange gefärbte Nadeln von dem Smp. 90-90,5°. Im Gemisch mit Indenpikrat (Smp. 98°) deutliche Erniedrigung. Zur Analyse wurde kurz im Hochvakuum getrocknet.

1) G.A.R.Kon und H.R.Nanji (loc.cit.) erhielten die Verbindung nicht in reinem Zustand (Smp. 150°).

$C_{19}H_{15}O_7N_3$ Ber. C 57,41 H 3,81 N 10,57 %
 (397,31) Gef. C 57,42 H 3,89 N 10,44 %.

Zur Gewinnung des Crotonyliden-indens hat man das in reinem Benzol gelöste Pikrat über Aluminiumoxyd filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und den Rückstand bei 90° (Luftbad) unter 0,05 mm als orange gefärbtes, an der Luft wenig beständiges Öl destilliert.

$C_{13}H_{12}$ (168,14) Ber. C 92,83 H 7,17 % Gef. C 93,03 H 7,50 %
 Spektrum siehe theoret. Teil.

BIOLOGISCHE VERSUCHE

Bei der Prüfung von Fulvoplumierin auf eine allfällige bakteriostatische Wirkung erhielt man folgende Resultate: ¹⁾

Von sechs geprüften Brucella Abortus Stämmen erwiesen sich drei gegenüber Fulvoplumierin empfindlich. Von sieben geprüften Tb-Stämmen wurden drei durch 17/ml Fulvoplumierin gehemmt, bei 57/ml zeigte nur noch ein Stamm Wachstum, und zwar derjenige, der partiell (257) streptomycinresistent war. Mit 107/ml Fulvoplumierin liess auch dieser Stamm keinen Wachstum erkennen.

Ueber weitere Tb-Entwicklungshemmungsversuche mit Fulvoplumierin, Hexahydro- und Tetrahydrofulvoplumierin unterrichtet die nachfolgende Tabelle, die wir Herrn Prof. A. Grumbach verdanken, wobei dieselbe Technik wie früher ¹⁾ angewendet wurde.

Aus den tabellierten Resultaten ergibt sich als grosse Gesetzmässigkeit, dass das Tetrahydrofulvoplumierin jede bakteriostatische Wirkung verloren hat, dagegen Hexahydrofulvoplumierin und Fulvoplumierin gleichwertig sind.

Weitere biologische Versuche mit Fulvoplumierin verdanken wir der Firma Chas. Pfizer & Co. Inc. (Brooklyn, USA).

Da das Fulvoplumierin sich in einer Lösung von weniger als 50 % Azeton-Gehalt auszuscheiden begann, wurde in den Laboratorien Pfizer bei den Testen mit Fulvoplumierin die Agarplatten-Methode angewendet. Aus den Versuchen ergaben sich folgende Resultate:

Fulvoplumierin wirkt wachstumshemmend auf B. subtilis und auf Myobacteria, mit Ausnahme von M. butyricum, bei 507/ml aber nicht bei 107/ml Konzentrationen.

Das Wachstum der folgenden pathogenen Pilze: H.capsulatura, B.dermatitidis,

1) A. Grumbach, H. Schmid und W. Bencze, Exper. 8, 224 (1952).

Tbc-Entwicklungshemmungsversuche mit

1. Fulvoplumierin (Fpl)
2. Hexahydrofulvoplumierin (H-Fpl)
3. Tetrahydrofulvoplumierin (T-Fpl)

	100%ml	50%ml	25%ml	10%ml	5%ml	1%ml	0,5%ml	% Acet ron Ko.	Ko
<u>3523/22</u>	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Streptomycin 50% ⁺	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Rimifon 0,005% ⁽⁺⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<u>3607/73</u>	-	-	-	(+)	+	+	+	+	+
Streptomycin 0,5% ⁽⁺⁾	-	-	-	(+)	+	+	+	+	+
Rimifon 5% ⁺	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<u>3684/97</u>	-	-	-	(+)	+	+	+	+	+
Streptomycin 0,4% ⁺	-	-	-	(+)	+	+	+	+	+
Rimifon 0,5% ⁺	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<u>3641/70</u>	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Streptomycin 0,05% ⁽⁺⁾	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Rimifon 5% ⁺	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<u>3485/24</u>	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Streptomycin 1000% ⁽⁺⁾	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Rimifon 0,005% ⁽⁺⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<u>3513/100</u>	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Streptomycin 1% ⁽⁺⁾	-	-	-	-	(+)	+	+	+	+
Rimifon 0,01% ⁽⁺⁾	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<u>H 37 rv</u>	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Streptomycin 0,5% ⁽⁺⁾	-	-	-	-	(+)	+	+	+	+

M. canis, *E. floccosum*, *T. sulfureum*, *T. gypseum*, *P. verrucosa* und *Candida albicans* wurde durch Fulvoplumierin in Konzentrationen von 20 bis 50 γ /ml ebenfalls gehemmt.

Um die toxische Wirkung von Fulvoplumierin zu untersuchen, wurde je 1 ml einer 10 mg/ml Fulvoplumierin-Aceton-Wasser Suspension in fünf Mäuse eingespritzt. Es trat kein rascher Tod ein. Eine Maus starb nach fünf Tagen.

Fulvoplumierin ist in Alkohol und Aceton schwer löslich und in Wasser unlöslich. Die Dosierung der Fulvoplumierin-Aceton-Wasser Suspension ist umständlich. Die bakteriostatische Wirkung wurde als gering befunden. Somit wurde auf weitere biologische Untersuchungen *in vivo* verzichtet.

CURRICULUM VITAE

Am 17. Juli 1921 wurde ich in Villany (Ungarn) als Bürger von Gyömk (Ungarn) geboren.

Die Primarschule besuchte ich in Gyömk. Im Herbst 1933 trat ich in das Gymnasium von Gyömk ein. Vier Jahre später begann ich das Studium im Lehrerseminar von Pécs (Ungarn), wo ich im Jahre 1942 das Lehrerdiplom erwarb. Im Schuljahr 1942/43 war ich in der Schule für Landwirtschaft in Tiszafüred (Ungarn) als Lehrer tätig. Nach drei Jahren Front- und Militärdienst in der Ungarischen Armee bestand ich die ergänzende Maturitätsprüfung im Gymnasium Gyömk und immatrikulierte mich im Herbst 1946 an der Universität Budapest mit dem Hauptfach Chemie, wo ich vier Semester studierte. Im Sommer 1948 musste ich meine Heimat verlassen und flüchtete in die Schweiz. Im November 1948 immatrikulierte ich mich an der Universität Zürich.

Ich besuchte Vorlesungen und Praktika in Chemie bei den Herren Prof. P. Karrer, H. Schmid, K. Clusius und M. Viscontini.

Vom Mai 1950 bis Januar 1953 führte ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Schmid den experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit aus. Im Jahre 1951/52 war ich im präparativen Laboratorium als Hilfsassistent tätig. Seither arbeite ich als Assistent am Chemischen Institut der Universität.

In den Semesterferien arbeitete ich als Praktikant in der Lederfabrik Wolfner in Ujpest (Ungarn), im Laboratorium für Kunststoffverarbeitung Silador in Zürich und in der Papierfabrik Holmens-bruk in Hallstavik (Schweden).

